WO 03/051876 A1

(19) 世界知的所有禮機關 国際事務局

2003年6月26日 (26.06.2003) (43) 国際公開日

(5

国政体件分词"

C07D 471/04, A61K 31/437,

31/444, A61P 1/16, 9/10, 11/00, 43/00



(10) 国際公開番号 WO 03/051876 <u>></u>

PCT

大阪府 高坝市 繋町 1番 1号 日本たばこ産業株式会社 医瀬総合研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 — (TAKASHINIA,Hajime); 〒341-0044 大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目 2番 1 4号 騒村 大和生命ビル Osaka (JP).

8 (81) 指定图 (图内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BB, BR, By BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GB, GE, GH, GM, HR, HU, HI, H, H, N, S, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LH, LM, AM, AM, MG, MK, MN, MW, MZ, MZ, NG, NZ, OM, FII, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW,

(84) 物定図 (広境): ARIPO 特許 (GIL GM V.R. L.S. M.W. M.Z.
SD. SL. SZ, TZ, UG, ZM, ZW, ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KQ, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特計
(AT, BE, BQ, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NI, FT, SE, SI, SK, TR, OAPI 特 等 (BF, JB, JC F, CQ, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, MI, MR,
NE, SN, TD, TG),

(71) 発明者: および (73) 発明者: および (73) 発明者: 出題人 (米国についてのみ): 小導 拾一 (73) 発明者: 出題人 (米国についてのみ): 小導 拾一 (73) 発明者: 日間 (74) 表示にはこ庭集株式会社 医翼総合 禁町 1 番 1 号 日本たばこ庭集株式会社 医翼総合 研究所内 Osuka (JP), 甲田 和之 (HIRATA, Kazuyuki) (JP)/IP): 〒569-1123 大庭府 高額市 集町 1 番 1 号 日本 たばこ庭集株式会社 医翼総合研究所内 Osuka (JP), 山 本 和彦 (VAMANIOTO, Kazuhiko) (JP)/IP): 〒569-1123 塔付公院参照: 一 国際調査報告等

33

È

3

特間2002-225343 特 間 2001-382398

2001年12月14日(14.12.2001) 2002年8月1日(01.08.2002)

₹₩

出頭人 /楽図を除く全ての指定図について): 日本たばこ庭素株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JPJIP]: 〒105-8422 東京都港区 虎ノ門ニT目 2 巻 1 号 Tokyo

3 (26) (25) 国際出額の言語 (22) 国際出額日: (21) 国際出層部号

2002年12月13日(13.12.2002)

PCT/JP02/13059

国際公開の書語:

日本日 日本田

2文字コード及び他の段間については、定期発行される 各PCTガセットの巻頭に掲載されている「コードと略用 のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PYRAZQLOPYRIDINE DERIVATIVES AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 免明の名称: ピラゾロピリジン誘導体およびその医療用途

 $\hat{\exists}$

specifically on Edg-5 which is a sphingosine-I-phosphate receptor acceptable salts of the same act following general formula (1), produced the state of the

and, therefore, are useful as remedies

(57) Abstract: Pyrazolopyridine derivatives represented by the

vasopaam, ashma, nephrlita, nerve disorder, periphenal nerve disorder, rheumatoid arthritis, systemic lupus crythematosus (SLE), caneer, etc.: (1) wherein R1, R2 and R2 represent each C1,a alkyl, etc.; R2 represents hydrogen, etc.; R2 represents optionally substituted only, an optionally substituted for the optionally substituted for the optionally substituted for the optionally substituted anyl, an optionally substituted heterocyclic residue, C3,a alkoxyalkyl, etc.; X represents hydrogen, C1,a alkyl, alkogens, optionally substituted anyl, an optionally substituted heterocyclic residue, C3,a alkoxyalkyl, etc.; X represents -NII, etc.; Y represents -NII-, etc.; 7, represents -CO-, etc.; W represents -NII-, etc.; and the ring A represents aryl, a heterocyclic residue, etc. for fibrosis, anteriosclerosis, coronary

(57) 要約:

一般以 (1)

シアルキル基等であり;Xは、-NH-等であり;Yは、 『は、水衆原子、C₁-。アルキル基、ハロゲン原子、置換されていてもよ いてもよいヘテロ環題基又は $C_{2-1,2}$ アルコキシアルキル基等であり;R原子等であり;R゚は、置換されていてもよいアリール基、 語等の治療数として有用である。 客、慢性関節リュウマチ、全身性ループスエリテマトーデス (SLE)、 ンゴシンー 1 ーリン酸受容体であるEdg-5に特異的に作用し、線維 体及びそのプロドラッグ並びにそれらの製薬上許容される塩は、スフィ いアリール基、置換されていてもよいヘテロ環残基又はCg-12アルコキ リール基、ヘテロ環残基等である)で表わされるピラゾロビリジン誘導 〔式中、R¹、R²及びR³は、C₁-aアルキル基等であり;R¹は、水森 姆原硬化症、 -CO-等であり;Wは、-NH-等であり;環Aは、ア 冠動脈血管學絡、唱鳥、 習炎、神経障害、末梢神経障 J 保一田Nー 置換されて

WO 03/051876

出籍的

ドラゾロドリジン誘導体およびその医薬用途

技術分野

本発明は、スフィンゴシン-1-リン酸(以下、「Sph-1-P」 5 という)受容体拮抗作用を有するピラゾロビリジン誘導体及びその医薬 用途に関する。更には、Sph-1-P受容体拮抗作用を有する化合物 又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなる線維症治療 薬に関する。より詳しくは、肝臓、腎臓、肺、心臓、皮膚の線維症および血管平滑筋の肥厚による助脈硬化症の治療効果並びに活動脈血管學額 10 阻害効果を有する化合物及びその医薬用途に関する。

背景技術

細胞膜を構成する賠質は、グリセロリン賠質、コレステロールおよびスフィンゴ脂質に分けられる。更にこの中のスフィンゴ脂質は、大きく2種類より構成されている。それは主要リン脂質の一つであるスフィンゴミエリンと、ガングリオシドなどの糖鎖をセラミド骨格に結合した多様な糖脂質である。これらのスフィンゴ脂質は外部からの刺激を受けると、スフィンゴミエリナーゼ又はエンドグリカナーゼの酵素作用によって、細胞膜又はリソソーム中で分解を受けをラミドに変換され、さらにセラミダーゼの作用でスフィンゴシンに代謝される。このスフィンゴシンはスフィンゴシンキナーゼの作用を受けて、C1の水酸基がリン酸化されSph-1-Pとなる。このSph-1-Pも通常細胞内には醤糖せず、直ちにリアーゼによって分解され、ホスホエタノールアミンとバルミトアルデヒドに変えられる。このような細胞膜スフィンゴ暗質の代別分解経路で生じる物質が、様々な機能を調節する因子であることが近別分解経路で生じる物質が、様々な機能を調節する因子であることが近

8

5

基本母格にスフィンゴシンを持つこれらのスフィンゴ脂質の働きは、主に細胞内情報伝達に関与しており、特にセラミドやスフィンゴシンなどは重要なセカンドメッセンジャーとして細胞の増殖・分化・アポトーシスなどの細胞機能に関与していることが以前より知られていた。

25

年注目されてきた。

8 5 ಠ S HYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, Vol. 190, No. 3, 1993, 1104-110 容体としては、Edg-1、Edg-3、Edg-5(AGR16/H は細胞内ではなく細胞表面の受容体を介することが見出された。その受 阻止、MAPキナーゼシグナル伝递経路の調節を行うことも解明された。 なり、緧胞内ストアからのCa+の放出、アクチン価合の関節、縋間死の 機能、あるいは線維芽細胞、腎メサンギウム細胞に対する増殖促進作用 されたSph-1-Pはメラノーア绉悶などの癌錯閊や血管平滑筋錯問 中に蓄積され、活性化に伴って放出されることが見出されていた。放出 などに特異的に分布することが明らかになった(BIOCHEMICAL AND BIOP これらが特異的Sph-1-Pの受容体であることが報告された。その 218)、Edgー6およびEdgー8遊伝子が近年クローニングされ、 依存性と非依存性の両方の細胞機構が存在し、それらを通してMAPキ ウムを動員すること、pertussis toxin感受性G蛋白質に 例えば、Sph-1-Pが細胞内のIP。とは異なった部位からカルシ る、いわゆる細胞間メッセンジャーとしての機能が解明されつじある。 を有することが解明された。更には、種々の複雑な細胞反応の引き金と のPDGF依存性の細胞通動を強く阻害する細胞通動制御因子としての 後の研究から、Edg-5は血管平滑筋、心臓、腎臓、肺、肝臓、皮膚 ナーゼの活性化やDNA合成の促進をもたらすことなどにより、作用点 更に、Sph-1-Pが細胞外より細胞表面の受容体を介して作用す 一方、Sph-1-Pは、分解酵素であるリアーゼを含まない血小板

本発明者らは、さらにSph-1-Pについて研究を行った結果、これらの職器に対する病態モデルで、病態の進行に伴って、Edg-5のれらの職器に対する病態モデルで、病態の進行に伴って、Edg-5の25 mRNAレベルでの増加が認められることを見出した。このことにより、Edg-5がそれぞれの臓器における疾患発現に関係していることが示唆された。このため、Edg-5に特異的に作用する化合物はEdg-5が関連する疾患(例えば、助脈硬化症;腎線維症、肺線維症、内腺線維症等の線維症;冠助脈血管垫虧;喘息;腎炎;

73.3059

神経障害;末梢神経障害;慢性関節リュウマチ;全身性ループスエリテマトーデス(SLE);癌等)の優わた治療薬として開発される可能性が考えられ、またそのような化合物が選まれる。

ところで、本願発明のごときヒラゾロビリジン骨格を有する化合物としては、例えば、国際公開番号W〇〇0/〇6549に、下式

で衷される化合物が開示されているが、当該化合物が本願のごときSph-1-P 受容体に対して特異的に拮抗作用を有することや、それらが線維症治療薬として有用であることの記載は全く無いばかりか、それらを示唆するデータの開示も全くない。又、当該文献においては、その用途として除草剤の開示はあるが、線維症、冠動原血管學籍、唱息、腎炎、神経障害、未精神経障害、慢性関節リュウマチ、全身性ループスエリテマトーデス(SLE)および癌の治療薬の開示はなく、示唆すらない。また、特別昭61-197580号公報には、下式

ಠ

5

で設される化合物が開示されているが、当該化合物が本願のごときSph-1-P受容体に対して特異的に拮抗作用を有することや、それらが 協維症治療薬として有用であることの記載は全く無いばかりか、それらを示唆するデータの開示も全くない。又、当該文献においては、その用金として除草剤の開示はあるが、線維症、冠即原血管草館、喘息、腎炎、

20

WO 03/051876 PCT/JP02/13059

神経障害、末梢神経障害、慢性関節リュウマチ、全身性ループスエリテマトーデス(SLE)および癌の治療薬の開示はなく、示唆すらない。本発明は、上記課題に鑑み、スフィンゴシンー1ーリン酸受容体(Edg-5)に特異的に拮抗することにより、本受容体が関連する疾患を5治療することを目的とする。具体的には、スフィンゴシンー1ーリン酸受容体(Edg-5)が関連して起こる肝線維症、肺線維症、腎線維症、心臓線維症、皮膚線維症、助脈硬化症、活動脈血管攣縮、喘息、腎炎、神経障害、末梢神経障害、慢性関節リュウマチ、全身性ループスエリテマトーデス(SLE)、癌等の治療薬として有用な化合物を提供するこ10とを目的とする。

発明の開示

本発明者らは、当該化合物を提供すべく鋭意検討を行った結果、下記一般式(1)で示されるビラゾロビリジン誘導体およびそのプロドラッグ並びにそれらの製薬上許容される塩が、スフィンゴシンー1ーリン酸維症、腎線維症、心臓線維症、皮膚線維症、四原硬化症、短蜘原血管染結、鳴息、腎炎、神経障害、末梢神経障害、慢性関節リュウマチ、全身性ループスエリテマトーデス(SLE)、癌等を治療することができることを見出した。更には、一般式(1)における現みが、置換されていてもよいマリール甚、置換されていてもよいヘテロ環境甚又はC2-12アルコキシアルキル甚を有することにより、拮抗活性を上げ、かつ副作用として降圧作用を有さないことを見出し、本発明を完成するに至った。より詳しくは、下記[1]乃至[43]に示す適りである。

25

WO 03/051876

(武田、

もよいアリール基、配換されていてもよいアラルキル基又は一COR⁷ R'は、水索原子、C₁₋8アルキル基、ハロアルキル基、置換されていて (ここで、R 7は、C 1-6アルキル

基、

で換されていてもよいアリール

基、

ツ揺んめる) んめつ いてもよいアリールオキシ苗又は盥袋されていてもよいアラルキルオキ **쮵換されていてもよいアラルキル甚、C,--®アルコキシ基、躍換されて**

R²は、水森原子、超換されていてもよいC₁₋₆アルキル甚又は置換され ていてもよいアリール基であり

ŏ クロアルキル茲又は短換されていてもよいアリール茲であり; コキシ基、 С 2-6アルコキシカルボニル基、ハロアルキル基、 С 2-7シ R 3は、水泵原子、囮換されていてもよいC;-。アルキル菇、C;-。アル 水穀原子、C。--,シクロアルキル基、C , -。アルキル基、C , -。 水 原子又は 置換されていてもよい C1-8アルキル基であり;

15 水酸苺、惺換されていてもよいアリールオキシ苺、惺換されていてもよ gアルキニル甚、ハロゲン原子、シアノ甚、ニトロ甚、ハロアルキル甚、 アルコキシ基、C₂₋₆アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、C₂₋ いアラルキルオキシ菇、囮換されていてもよいアリール菇、壁換されて C ₁₋₆アルキルアミン基、ジ(C ₁₋₆アルキル)アミノ基、アシル基、

20 いてもよいアラルキル盐、配換されていてもよいヘテロ環残基、Cュ-ı 』アルコキシアルキル茲又は一CONHR。(ここで、R。は置換されて いてもよいアリール基又は証換されていてもよいアラルキル基である)

25 。アルキニル甚、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基 アルコキシ菇、C₂₋₈アルコキシカルポニル菇、カルポキシル苺、C₂₋ R゚は、水索原子、Cューァシクロアルキル푬、Cլ-。アルキル苺、Cլ-。 いアラルキルオキシ基、留換されていてもよいアリール基、置換されて 水酸基、囮換されていてもよいアリールオキシ基、찥換されていてもよ C₁₋₈アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₈アルキル)アミノ基、アシル基

> いてもよいアリール甚又は置換されていてもよいアラルキル甚である) ₂アルコキシアルキル基又は一CONHR。(ここで、R®は囮換されて いてもよいアラルキル基、 置換されていてもよいヘテロ環残基、 C₂₋₁

カルポニル基である)である)、-O-、-N=、-CH=又は-CH は-NHR10(ここで、R10は、カルポキシル基又はC2-8アルコキシ Xは、-N (Rº) - (ここで、Rºは、水紫原子、C _{1 - e}アルキル茜又 (R¹¹) - (ここで、R¹¹は、水**菜**原子又はC₁₋₈アルキル甚である)

5 5 置換されていてもよいアリールオキシカルポニル基、置換されていても 쮵換されていてもよいアラルキル甚、 C ₂-6アルコキシカルポニル基. Yは、-N (R¹²) - (ここで、R¹²は、水熱原子、C₁₋₆アルキル勘 よいアラルキルオキシカルボニル基又は一CONHR¹³(ここで、R¹ 9は、留換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラ

ルキル基である)、-N-、 $-CH_2-$ 、-CH-、-O-、

-CO-又は単結合であり;

置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル甚、 置換されていて Wは、-N(R'1)-(ここで、R'1は、水霖原子、C₁₋₈アルキル基、 Zは、-CO-、-CS-、 $-CH_2-$ 、-O-又は単結合であり;

20 合する) 又は単結合であり; と結合する)、 $-CH_2-$ 、 $-NHCH_2-$ (但し、炭菜原子は現Aと結 基である)、-0-、-C0-、 もよいアリールオキシカルボニル甚又はヘテロアリールC1-6アルキル -CONH-(但し、窒素原子は現A

25 は、二重結合又は一重結合であり;

環Aは、アリール基、ヘテロ環残基又はC3-7シクロアルキル基である] れらの製薬上許容される塩 で衷わされるヒラゾロヒリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそ

[2] R^2 が、水菜原子、 C_{1-6} アルキル甚又は置換されていてもよい

アリール描であり

R³が、水繋原子、C¹-゚アルキル苺、C¹-゚アルコキシ苺、C²-゚アルコキシカルボニル苺、ハロアルキル苺、C³-¬シクロアルキル苺又は置換されていてもよいアリール苺であり;

- 5 R、か、水森原子又はC,-。アルキル基であり;
- R fが、水繋原子、C 1-0アルキル基、C 1-0アルコキシ基、C 2-0アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、C 2-0アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、C 1-0アルキルアミノ基、ジ(C 1-0アルキル)アミノ基、アシル基、水酸基、電換されていても
- 10 よいアリールオキシ茲、置換されていてもよいアラルキルオキシ茲、置換されていてもよいアリール茲、置換されていてもよいアラルキル茲、 置換されていてもよいマリール茲、置換されていてもよいアラルキル茲又は - CONHR® (ここで、R®は置換されていてもよいアリール茲又は置換されていてもよいアラルキル茲である)であり;
- 15 R°が、水繋原子、C₁₋₈アルキル甚、C₁₋₈アルコキシ払、C₂₋₄アルコキシカルボニル法、カルボキシル芸、C₂₋₈アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ甚、ニトロ甚、ハロアルキル甚、C₁₋₈アルキルアミノ甚、ジ (C₁₋₈アルキル) アミノ菇、アシル菇、水酸基、置換されていてもよいアリールオキシ菇、置換されていてもよいアラルキル苗、置換されていてもよいアラルキル苗、
- ではていてもよいヘテロ環残基、C₂-12アルコキシアルキル甚又は □ CONHR (ここで、R は関換されていてもよいアリール甚又は □ 放されていてもよいアラルキル基である)である、上記[1]のピラソロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容さ たる塩。
- [3] R'が、水森原子、C₁₋₈アルキル甚又は一COR'(ここで、R'は、C₁₋₈アルキル甚、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアもよいアラルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ甚及は置換されていてもよいアラルキルオキシ甚であ

- る)であり;Rªが、Ci-aアルキル甚又は置換されていてもよいアリール甚である、上記[1]又は[2]のビラゾロビリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。
- [4] R°が、置換されていてもよいアリール基、置換されていても 5 よいヘテロ環残基又はC₂₋₁₂アルコキシアルキル基である、上記[1] 又は[2]のビラゾロビリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそ
- れらの製薬上許容される塩。 [5] R°が、水素原子、C₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子、躍換されていてもよいアリール甚、躍換されていてもよいヘテロ現残甚又はC₂₋
- 10 「3アルコキシアルキル基である、上記[4]のピラゾロビリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。
- [6] R'が、C₁₋₆アルキル基であり;

R²が、C₁₋₆アルキル基であり;

R³が、C1-0アルキル基であり;

15 R が、水紫原子であり;

R°が、囮換されていてもよいアリール基、配換されていてもよいヘテーロ環残甚又はC₈₋₁₃アルコキシアルキル基であり;

Rºが、水菜原子、C¹⁻⁸アルキル基、ハロゲン原子、紐換されていてもよいアリール基、湿換されていてもよいヘテロ環残基又はC₂₋₁₂アルコ

- 20 キシアルキル基であり;
- Xが、-N $\left(R^{9}\right)-\left($ ここで、 R^{9} は、水繋原子である $\right)$ 、-O-Xは-CH $\left(R^{11}\right)-\left($ ここで、 R^{11} は、水繋原子である $\right)$ であり;
- Yが、-N $\left(R^{12}\right)-\left($ ここで、 R^{12} は、水素原子である)であり; Zが、-CO-であり;
- 25 Wが、-N(R'1)- (ここで、R'1は、水桒原子である)であり;

が、一面結合であり;

現Aが、アリール甚又はヘテロ環境基である、上記[1]又は[2]の ヒラソロヒリシン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上

30.59

許容される塩。 [7] Xが、−N(R³)−(ここで、R³は、水紫原子である)である、上記[6]のビラゾロビリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

5 [8] R⁶が、ハロゲン原子、ハロアルキル苗、水酸語、ニトロ甚、C₁₋₈アルキル苗、C₁₋₈アルコキシアルキル甚、一COOR¹⁸茲(ここで、R¹⁶は、C₁₋₈アルキル甚、置換されていてもよいアリール語又は置換されていてもよいアラルキル甚、置換されていてもよいアリール語又は置換されていてもよいアラルキル甚である)、一CONHR¹⁷茲(ここで、R¹⁷は、C₁₋₈アルキル甚、置換されていてもよいアリール茲又は置換されていてもよいアラルキル甚、置換されていてもよいアリール茲又は置換されていてもよいアラルキル甚、である)、C₁₋₈アルキルチオ茲、C₁₋₈アルキルスルフィニル甚、C₁₋₈アルキルスルボニル茲、スルファモイル法、一SO₂NHR¹⁸茲(ここで、R¹⁸スルボニル茲、スルファモイル法、一SO₂NHR¹⁸茲(ここで、R¹⁸

20 る少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ環残基であるか、あるいはC₂₋₁₂アルコキシアルキル基であり;R⁶が、ハロゲン原子、ハロアルキル基、大酸基、ニトロ基、C₁₋₄アルキル基、C₂₋₁₂アルコキシアルキル基、-C00 R¹⁶基(ここで、R¹⁶は、C₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基(ここで、R¹⁶は、C₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基である)、-C0NHR¹⁷基(ここで、R¹⁷は、C₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基である)、C₁₋₆アルリール基又は置換されていてもよいアラルキル基である)、C₁₋₆アルリール基又は置換されていてもよいアラルキル基である)、C₁₋₆アルリール基又は

WO 03/051876

PCT/JP02/13059

キルチオ基、Ci-eアルキルスルフィニル基、Ci-eアルキルスルホニル基、スルファモイル基、-SO'NHR'はは(ここで、R'はは、Ci-eアルキル基、置換されていてもよいアリール甚又は置換されていてもよいアラルキル基である)、-SO'N(R')') a (ここで、R'は、よいアラルキル基である)、-SO'N(R') a (ここで、R')は、

5 C₁₋₈アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基である)、ジ(C₁₋₈アルキル)アミノ語及び置換されていてもよいアラルキルオキシ基からなる群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ環残基であるか、あるいは水料原子、C₁₋₈アルキル基、ハロゲン原子又は基であるか、あるいは水料原子、C₁₋₈アルキル基。

導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上路容される塩。 [9] R⁵が、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、C₁₋₈アルキ ル基、C₁₋₈アルコキシ基及びニトロ基からなる群より選ばれる少なく とも1つの電換基で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ現残

くはそのプロドラッグ又はそれらの製浆上許容される場。

[10] R³、R'及び式

-- X ---- Y ---- Z --- W --- A R⁵

で表わされる配換基のビリジン環上の置換位置が、R³がh位、R⁴がi

.25 位、式

体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩 で表わされる躍換描がう位である、上記[9]のピラゾロピリジン誘導 環Aがアリール基である、上記〔10〕のピラゾロピリジン

- Ś ゾロビリシン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容 **誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。** 環Aのアリール基がフェニル基である、上記[11]のビラ
- される塩 [13] 現Aがヘテロ環兇基である、上記[10]のヒラゾロヒリシ
- ō ン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩 ル甚である、上記〔13〕のヒラゾロヒリジン誘導体若しくはそのプロ ドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。 現Aのヘテロ環残基がビリジル基、チアゾリル基又はチェニ
- [15] R°がC₂₋₁₂アルコキシアルキル語である、上記[10]乃
- 5 至 [14]のいずれかのヒラゾロヒリジン誘導体若しくはそのプロドラ ッグ又はそれらの製薬上許容される塩。 [16] Rºが配換されていてもよいアリール基である、上記[10]
- 8 ラッグ又はそれらの製浆上酢容される塩。 0] 乃至 [14] のいずれかのビラゾロビリジン誘導体若しくはそのブ [17] R 6 が置換されていてもよいヘテロ現残甚である、上記[1]

乃至 [14] のいずれかのヒラゾロヒリシン誘導体若しくはそのプロド

- ロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。 [18] N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3ージメチルピラゾ
- 25 クロロー4ーフルオロフェニル) チアゾールー4ーイル] 屎丼、 ロ [3, 4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2- (3-
- N [(1H 1, 3, 4 トリメチルヒラソロ [3, 4 b] ヒリジ ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (5ーメチルー4ーフェニルチオフェ

2ーイラ) 灰紫、

ソー2ーイラ) 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー(5ークロロー4ーフェニルチオフェ N ー [(1 H ー 1 , 3 , 4 ートリメチルピラゾロ [3 , 4 ー b] ビリジ

- N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]ークロロー4ーフルオロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫、 — b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N'- [2-クロロ-6-(3
- リジンー4ーイル) フェニル] 尿紫 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4 ーb] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [3〜クロロー5ー (ヒ

ಠ

ニル) チアソールー4ーイル] 尿丼 -b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (4ークロロフェ N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]

5 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2- (3-クロロー4-フルオロフ Nー [(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ [3, 4ーb] ヒリジ

- ニルチオフェンー2ーイル) 尿紫、 ーb] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (5ーメチルー4ーフェ N- [(1H-4-イソプロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4 ェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫
- 20 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ ンー6 - イル) アミノ] - N' - [2- (2-クロロフェニル) チアソ ーガー4ーイガ] 屎緊

25 **コル) チアゾーガー 4 ーイル] 尿珠、** -b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (2-クロロフェ N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4

フェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN' -- [2- (4- (トリフルオロメチル) N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

2

オロメチル) フェニル) チアゾールー4ーイル] 尿索 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(4-ヒドロキシフェニル) チN-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラソロ·[3, 4-b] ヒリジ b] ヒリジンー6ーイル)アミノ] ーN' ー [2ー

5 アソールー4ーイド】 戻帐、

フェニル)チアゾールー4ーイル]尿紫、 **-b] ヒリシン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-ヒドロキシ** N-[(1H-4-イソプロピル-1;3-ジメチルピラソロ[3,4]]

ō ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (4ーフェニルチオフェンー2ーイル) N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ビリジ

N-[(1H-4-4) プロピルー1、3- ジメチルピラソロ[3、4] ソー2ーイラ) 灰紫、 -b] ヒリジン-6-イル)アミノ] -N' -(4-フェニルチオフェ

5 N-[(1H-4-イソプロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ[3 ークロロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫 · b] ヒリジンー6ーイル)アミノ] -N' -[2-クロロー6-(3

ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー[2ークロロー6ー (3ークロロフェ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4:b] ヒリジ

20 ニル) アリジンー4ーイル] 尿紫、 - b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] - N' -- [2-クロロー6- (4 N-[(1H-4-イソプロヒル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4

25 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2-200-6-(4-2007x)]N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ヒリジ

ークロロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫

N-[(1H-4-イソプロピルー1,3-ジメチルピラゾロ[3,4]]**リラ) アンシソー4ーイラ] 尿紫、** ークロロフェニル) ヒリジンー 4ーイル] 戻紫、 ヒリシンー6ーイル)アミノ] -N' - [2-クロロー6- (2

N- [(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ [3, 4-b] ヒリジ

ンー6ーイル) アミノ] -N' -[2-クロロー6-(2-クロロフェ

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ **川ラ) アコジンー4ーイラ] 戻紫**

Ś ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (4ーフルオロフェニル) チア ソールー4ーイル] 尿紫

N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]ェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 — b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N'- [2- (4-フルオロフ

ಠ ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (4ーtertープチルフェニ N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ ル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、

N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 −b] ヒリジン−6−イル) アミノ] −N' − [2− (4−tert−

5 ブチルフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿黙、

ン-6-4ル) アミノ] -N'-[2-(3,5-ジクロロフェニル)N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ チアゾールー4ーイル] 尿紫:

8 $N-[\ (1\,H-4-4\, \cup 7\, \cup C\, N-1,\ 3- eta eta eta \mathcal{F}$ ルピラゾロ $[\ 3,\ 4]$

ロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 **b] ヒリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3,5-ジクロ**

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ ーフルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫、 6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロー6-(3-200-4

25 N-[(1H-4-イソプロビルー1,3-ジメチルビラゾロ ニルチオフェンー2ーイル) 尿紫 ヒリジンー6ーイル)アミノ]ーN'ー(5ークロロー4ーフェ

ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-クロロフェニル) N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリジ 1 5 1

PCT/JP02/13059

WO 03/051876

メチルチアゾールー4ーイル]屎紮、

N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b])ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-クロロフェニル)-5-メチルチアゾール-4-イル]尿森、

- 5 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジンー6ーイル)アミノ]-N'-[2-(3-クロロフェニル)チアゾールー4-イル] 保索、
- N-[(1H-4-インプロピル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b] ピリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-クロロフェ10 ニル)チアソールー4-イル] 尿漿、
- N- [(1H-1, 3; 4-トリメチルビラソロ [3, 4-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'- [2- (3, 4-ジクロロフェニル)チアソール-4-イル] 尿繋、

ロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、Nー [(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ [3, 4ート] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2- (4-メチルフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、

20 N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4·-b]ピリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-メチルフェニル)チアゾールー4-イル]尿素、

N - [(1 H - 1 , 3 , 4 - トリメチルビラゾロ [3 , 4 - b] ビリジンー 6 - イル) アミノ] - N' - [2 - (ヒリジンー 4 - イル) チアゾ

25

ーガー4ーイブ] 阪駅

N- [(1H-4-4)プロビルー 1 , 3-ジメチルピラソロ <math>[3 , 4-b] ピリジンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(ピリジン-4-4)) チアソールー<math>4-4ル) 尿紫、

Nー[(1Hー1, 3, 4ートリメチルビラゾロ[3, 4ーb] ヒリジ

ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2-(2-クロロー6-メトキシビリジン-4-イル) チアゾール-4-イル] 尿紫、

N-[(1H-4-インプロピルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4-b]ピリジンー6ーイル) アミノ]-N'-[2-(2-クロロー6

ーメトキシビリジンー4ーイル) チアゾールー4ーイル] 尿紫

Ç

N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b] ビリジンー6ーイル)アミノ]-N'-[2ークロロー6ー(4-エトキシフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿素、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラソロ[3,4-b] ビリジ10 ソー6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロー6-(4-エトキシフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N'-[5-クロロー4-(3-クロロフェニル) チオフェンー<math>2-イル] 尿紫、

- 15 N-[(1H-4-インプロピル-1;3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロー4-(3-クロロフェニル)チオフェン-2-イル] 尿泉、
- N-[(1H-4-4ンプロピルー1,3-ジメチルピラジロ[3,4-b] ピリジンー<math>6-4ル) アミノ]-N'-[2-200-6-(3,5-2) ロロフェニル) ピリジンー4-4ル] 尿媒、
- $N-\{\ (1H-1,\ 3,\ 4-トリメチルピラソロ<math>\ [3,\ 4-b]$ ピリジンー6-4ル) アミノ $]-N'-\{2-クロロー6-(3,\ 5-ジクロ$

8

ロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿繋、 Nー [(1H-1, 3, 4ートリメチルビラゾロ [3, 4-b] ビリジ

25 ソー6ーイル)アミノ]ーN'ー[2-(4ーニトロフェニル)チアゾールー4ーイル] 尿繋、

N-[(1H-4-インプロビルー1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b]ピリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-ニトロフェニル)チアゾールー4-イル]尿熱、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジ ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3-ニトロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、

ンー6ーイル) アミノ] -N' -[2-(3-メトキシフェニル) チェN-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジ

Ś

N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4] ェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 ゾールー4ーイル] 尿紫 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (3ーメトキシフ

ō N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ビリジ ンー6ーイル) アミノ] $-N' - [2-(3-7)\pi$ ロフェニル) チア ゾーガー4ーイラ] 尿紫、

ェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 N-[(1H-4-イソプロヒル-1,3-ジメチルヒラゾロ[3,4 **-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(3-フルオロフ**

5

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(2-7)ルオロフェニル) チア ソーラー4ーイラ] 医壁、

8 ェニル)チアゾールー4ーイル] 尿黙、 N-[(1H-4-4)プロピルー1,3-ジメチルピラゾロ[3,4]b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-.(2-フルオロフ

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]オフェンー2ーイル) ದリジンー4ーイル] 尿紫 **-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-クロロ-6-(チ**

25 ンー6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6-(チオフェン-2 N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラゾロ[3,4-b]ヒリジ ームラ) アンジソー4ーイル] 戻紫、

N-[(1H-4-イソプロピルー1,3-ジメチルピラゾロ[3,4]]**b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N'-[2-(3-二トロフェ**

ニル) チアゾールー4ーイル] 尿黙

ニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN'~ [5~クロロー4~ (4~クロロフェ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ

ークロロフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫 -b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロー4- (4 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4

S

ニル)チオフェンー2ーイル] 尿紫、 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [5ークロロー4ー (2ークロロフェ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラソロ[3, 4-b] ピリジ

ಠ

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]**-b] ヒリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(2** ークロロフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿虫

15 ソー6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロー4-ーメトキシフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿熱 (3-200-4

N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラゾロ[3,4-b]ヒリジ

N-[(1H-4-イソプロヒル-1,3-ジメチルヒラゾロ[3,4 ークロロー 4 ーメトキシフェニル)チオフェンー2ーイル]尿紫、 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [5ークロロー4ー (3

20 N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラゾロ[3,4-b]ヒリジ ニル)チオフェンー2ーイル] 尿素、 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [5ークロロー4ー (4ーメチルフェ

 $N-[\ (1H-4-4ソプロピルー1,\ 3ージメチルピラゾロ[3,\ 4])$ — b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N'- [5-クロロー4- (4

25 ーメチルフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫、

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリジ ェニル) チオフェンー2ーイル] 尿繋 ン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (4-フルオロフ

[(1H-4-イソプロヒル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 8

-b] ビリジン-6-イル)アミノ] -N' - [5-クロロ-4-(4-7ルオロフェニル)チオフェン-2-イル] 尿素、N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルビラゾロ[3, 4-b] ビリジン-6-イル)アミノ] -N' -[2-(3, 4-ジフルオロフェニル)

チアゾールー4ーイル] 戻素、 N-[(1H-4ーインプロビルー1,3-ジメチルピラゾロ[3,4 ーb] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'-[2-(3,4-ジフルオロフェニル) チアゾールー4ーイル] 戻泉、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジ10 ンー6ーイル)アミノ]-N'-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)チアゾールー4ーイル]尿紫、

N-[(1H-4-インプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b] ピリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)チアゾールー4-イル] 尿紫、

15 N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-(2,3,5-トリフルオロー4,6-ジメトキシフェニル)チアゾールー4ーイル]尿漿、N-[(1H-4-インプロビルー1,3-ジメチルビラゾロ[3,4

- b] ビリジンー6ーイル) アミノ] - N' - [2-(2,3,5-ト20 リフルオロー4,6-ジメトキシフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿

 $N-\left[(1H-1, 3, 4-1) メチルビラゾロ [3, 4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N'- [2-(3-7) ルオロー4-メチルフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿素、$

25 N-[(1H-4-インプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(3-フルオロ-4-メチルフェニル) チアソールー4ーイル] 尿紫、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルビラゾロ[3, 4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' -[2-(4-プロモフェニル) チアゾ

.

N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラソロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-プロモフェニル)チアソール-4-イル]尿紫、

5 N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)チアゾール-4-イル]·尿紫、

N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラソロ[3, 4

-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(3-クロロ-4

10 ーメトキシフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿絮、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラソロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル] 尿紫、

 $N-\ [\ (1H-4-イソプロビルー1,\ 3-ジメチルビラゾロ\ [\ 3,\ 4$

15 -b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N'- [5-クロロー4- (2 -フルオロフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿索、 ...

N- [(1H-4-インプロビル-1, 3-ジメチルビランロ[3, 4-b] ビリジンー6-イル) アミノ] -N'- [2-クロロー6-(3-(5-1) ビリジンー4-イル] 尿熱、

20 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-4-イル] 尿黙、

N-[(1H-4-インプロビルー1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロー4-(3

ークロロー4ーフルオロフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿森

25

N-[(1H-1,3,4ートリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)チアゾールー4ーイル]尿黙、

N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4

オロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2-(3,5-ジフル

チアゾールー4ーイル] 尿紫 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b] ヒリジ

S

ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3-メチルフェニル) チアゾN-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

ಠ ニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 -b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'- [2- (3-メチルフェ N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]

チアゾールー 4ーイル] 尿紫 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3,4-ジメチルフェニル)N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

5 ー ルー4ーイ 5] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (4-エチルフェニル) チアゾ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ

N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4 ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (4-エチルフェ

8 ニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、

ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (2ークロロビリジンー4ーイ N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラソロ[3, 4-b] ヒリジ ル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、

25 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3,4]**b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2, 6ービス (3ーク**

ロロー4ーフルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紮 4 一ジフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫、 N-[(1H-4-イソプロピルー1,3-ジメチルピラゾロ[3,4 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] - N' - [2-クロロー6+(3,

> オロフェニル) ピリジンー 4ーイル] 尿紫 ン-6-4ル) アミノ] -N' -[2-200-6-(3,4-ジフルN-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラソロ[3, 4-b] ピリジ

Ś オフェンー 3 ーイツ) アリジンー 4 ーイル] 尿紫 — b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー (チ N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4

ンー6ーイル) アミノ] -N' -[2-クロロ-6-(チオフェン-3 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ ーイガ) アコジンー4ーイガ] 屎祭、

5 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラソロ[3, 4-b] ピリジ ルフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (3,.4ージフル -b] ピリジンー6ーイル) アミノ] ーN' - [2- (3, 4-ジメチ

オロフェニル)チオフェンー2ーイル]尿染、 4ージフルオロフェニル)チオフェンー2ーイル] 尿森 -b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロー4-(3, N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ

5

8 — b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] — N' — [2ークロロー6 — (3, N-[(1H-4-インプロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ [3,4

5ージフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫、

オロフェニル) アリジンー4ーイル] 灰紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー (3, 5ージフル N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ビリジ

25 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラソロ[3, 4-b] ヒリジ ェニル)アリジンー4ーイル] 尿紫、 ソー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6-(3ーフルオロフ

-b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-クロロ-6-(3 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]

ーフルオロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫

イル) フェニル] 尿絮、 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [3ークロロー5ー (ピリジンー4ー N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

S ンー6-4ル) アミノ]-N'-[3-(tert-ブトキシメチル)N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルビラゾロ[3, 4-b] ビリジ 5 - メチルフェニル] 尿紫

N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラソロ[3,4 ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [3-(tert-ブト

5

ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [5ープロモー4ー (メトキシメチル) N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ビリジ キシメチル) -5-メチルフェニル] 尿紮、 チオフェンー2ーイル] 医蛛

15 -b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [5-プロモー4- (メ N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4] トキシメチル) チオフェンー2ーイル] 尿熱

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリジ チオフェンー2ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (メトキシメチル)

8 N-[(1H-4-イソプロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4 トキシメチル) チオフェンー2ーイル] 尿索 **b] ヒリシンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (メ**

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー (メトキシメチル)

25

トキシメチル) ヒリジンー4-イル] 尿紫 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (メ

N — [(1 H — 1, 3, 4 — トリメチルヒラゾロ [3, 4 — b] ヒリジ

ェニル) アリジンー4ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー (4ーフルオロフ

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリジ ンー6-4ル) アミノ]-N'-(2-2)ロロー6-2ェニルビリジン - 4 - イル) 尿素、及び

Ç

N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 -b] ヒリジン−6−イル) アミノ] −N′ − [2−クロロ−6− (4

そのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩 からなる群より選ばれる上記 [3] のヒラゾロヒリジン誘導体若しくは

ಠ

ロ[3,4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロ [19] (3,4,5ートリフルオロフェニル) ピリジンー4ーイル] 屎 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾ

5 リフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] -N' -[2-200-6-(3, 4, 5-4)]N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

N-[(1H-4-4 y プロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4])]**b] ヒリシンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー (4** (ジメチルアミノ) フェニル) ビリジンー4ーイル] 尿霖

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラソロ[3, 4-b] ビリジ ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー (4ー (ジメチル

8

アミノ) フェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫 1 H - 6 - [{2 - クロロ - 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)

25 ビリジンー4ーイル}アミノカルボニル]アゾー4ーイソプロビルー1,

フェニル) ピリジンー4ーイル] 尿素 ソー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6~ 3 - シメチルピラソロ[3, 4 - b] ヒリシン、 - [(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ [3, 4-b] ヒリジ (4ーメチルチオ

ーメチルチオフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫 N-[(1H-4-イソプロビルー1,3-ジメチルビラゾロ[3,4]]b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (4

ンー6ーイル) アミノ] - N' - [6- (4- (ベンゾイルアミノ) フ ェニル) -2-クロロビリジン-4-イル] 尿紫、 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルビラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

ルアミノ) フェニル) ー 2 ークロロビリジンー 4 ーイル] 尿紫 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [6ー (4ー (ペンゾイ

ō **ニル)-2-クロロヒリジン-4-イル] 尿紫** ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [6ー (4ー (アセチルアミノ) フェ N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラゾロ[3,4-b]ヒリジ

N-[(1H-4-イソプロヒル-1, 3-ジメチルヒラゾロ[3, 4])]b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [6- (4- (アセチル

5

アミノ) フェニル) -2-クロロビリジン-4-イル] 原紫、 4ーイル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(2,6-ジクロロビリジンーN-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ

[(1H-4-イソプロビル-1, 3-ジメチルヒラゾロ[3, 4

8 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [4 – (3ーアセチルアミノー5ーク N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ビリジ ロビリジンー4ーイル) チアゾールー4ーイル] 尿素 b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (2, 6ージカロ

ロロフェニル) ー5ークロロチオフェンー2ーイル] 尿紫

25 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ ミノー5ークロロフェニル)ー5ークロロチオフェンー2ーイル]尿紮 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [5ークロロー4ー (3ーメトキシカ · b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [4ー(3ーアセチルア

ルポニルフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紮

-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロー4- (3 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3- ジメチルピラゾロ[3, 4]ーメトキシカルボニルフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫

S N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリジ ニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2- (3- (アセチルアミノ) フェ

アミノ) フェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 N-[(1H-4-イソプロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (3ー (アセチル

5

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラソロ[3, 4-b] ピリジ ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (3ー (ベンゾイルアミノ) フ

N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]ェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫

3 ルアミノ) フェニル) チアゾールー4ーイル] 尿黙 -b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3- (ベンゾイ

ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー (4ーメチルスル N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b] ピリジ ホニルフェニル) ヒリジンー4ーイル] 原裝、

8 b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー (4

ンー6-イル) アミノ] -N'-[2-クロロー6-(1-メチルスル N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ ーメチルスルホニルフェニル)ビリジンー4ーイル]屎鞣

25 フィニルフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫

ーメチルスルフィニルフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿素 - b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] - N' -N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 [2-000-6-(4

[(1H-3, 4-ジメチルー1ーフェニルビラゾロ[3, 4-b]

4ーイラ) 医紫 ヒリシンー6ーイル) アミノ] ーN'ー(2,6-ジクロロヒリジン-

ロ [3, 4-b] ヒリシンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (2, 6ージ N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-(4-メチルフェニル) ピラゾ

ンー6-4ル) アミノ]-N'-(2,6-ジクロロビリジンー<math>4-4N-[(1H-1-エチル-4-メチルピラゾロ[3,4-b]ピリジ クロロアリジンー4ーイル) 尿紫、 ラ)医紫、

ಠ ヒリシンー6ーイル) アミノ]ーN'ー (2; 6ージクロロヒリジンー N-[(1H-1-ペンジルー3,4-ジメチルピラゾロ[3,4-b]]

4ーイル) 尿紫、

チル) ヒラソロ [3, 4-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエ , 6一ジクロロビリジンー4ーイル)尿素、及び、

5 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラソロ[3,4 **コルアリジソー4ーイル)尿紫** - b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-(2-クロロ-6-フェ

からなる群より選ばれる上記 [2]のビラゾロビリジン誘導体若しくは そのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩

8 **ブアコジソー4ーイラ) 阪柴 b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-(2-クロロ-6-プロヒ** [20] N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-

25 ーフルオロフェニル) ー6ーヒドロキシヒリジンー4ーイル] 尿粋、 **-b] ヒリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-クロロ-4** N-[(1H-4-4ソプロヒルー1,3-ジメチルヒラゾロ[3,4]]

Nー [(1H-1-ベンジル-4-イソプロビル-3-メチルビラゾロ [3, 4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー ー (3ークロロー4ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫

> ロロー4ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 Nー [(1H-1-ベンジル-4-イソプロビル-3-メチルビラソロ [3, 4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (3-ク

オロフェニル)・ピリジンー 4 ーイル] 尿紫、 ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー·(3ークロロー4ーフル N-[(1H-4-イソプロビル-3-メチルビラゾロ[3, 4-b]

N-[(1H-1-ペンジル-4-イソプロビル-3-メチルビラゾロ ルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 屎黙、 [3, 4ーb] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (4ーフ

ō $N-[(1H-4-(1-x))N\pi + 2\pi N - 2\pi N) - 1,$ ジンー4ーイル] 尿紫 N'-[2-200-6-3ージメチルビラゾロ [3, 4ーb] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ー (3-クロロー4ーフルオロフェニル) ヒリ

15] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー ロロー4ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-フェニルピラゾロ[3, 4-b (3-7

N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-[3, 4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロ (3-クロロー4-フルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿 (4ーメチルフェニル) ヒラゾ

8

ンー6-4ル) アミノ] -N'-[2-200-6-(3-200-4)]N-[(1H-1-エチルー4-メチルビラゾロ<math>[3,4-b]ビリジ ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿宍

25 N-[(1H-3, 4ージメチルー1ー ヒラソロ [3, 4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー (2, 2, 2ートリフルオロエ

[2-000-6-(3ークロロー4ーフルオロフェニル) ビリジンー

4ーイル] 尿紫、

 $N-[(1H-1, 3-9 \times F) N-4-(1-E) F D F N-2 + N-4 +$ ーイル) ピラソロ [3, 4-b] ピリジンー6ーイル) アミノ] ーN'

CT/JP02/13059

ー4ーイブ] 戻欵 [2-クロロー6- (3-クロロー4-フルオロフェニル) ヒリジン

ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (2ークロロー6ーシクロプチルビ! N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

ジソー4ーAラ) 医紫

ロンチ リ ア リ ツ ソ ー 4 ー イ リ) 尿 繋 、 -b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2-クロロ-6-シク N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]

5 ンー6ーイル)アミノ]-N'-(2-クロロー6-シクロペンチルビ ンジソー4ーイラ) 尿紫、 N- [(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ [3, 4-b] ヒリジ

N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]ロベンチルにコジンー4ーイル) 尿紫、 ーb] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N'-(2-クロロー6-シク

5 ンー6ーイル)アミノ]-N'-(2-クロロー6-シクロヘキシルヒ N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラソロ[3, 4-b] ヒリジ **コジソー4ーイラ) 尿紫、**

ロヘキシラアコジンー4ーイラ) 戻器 - b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] - N' - (2-クロロー6-シク N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4

8

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ コジソー4ー45) 医戦 ンー6ーイル) アミノ] -N'- (2-クロロー6-シクロヘプチルビ

25 -b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - (2-クロロー6ーシク

ロヘプチルビリジンー4ーイル) 尿珠、

チルヒラゾロ [3, 4-b] ヒリジンー6-イル) アミノ] -N' - [N-[(1H-3-ベンジルオキシメチル-4-インプロピル-1-メ (3-クロロー4-フルオロフェニル) ビリジンー4

ーイル] 尿紫

ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (4ー (エチルア ミノカルボニル) フェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫 Nー[(1H-1, 3, 4ートリメチルビラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

-b] ピリジン-6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロー4- (4 (エチルアミノカルポニル) フェニル) チオフェンー2ーイル] 尿索

S

ಠ -4π) $\mathcal{P} \stackrel{?}{\sim} \mathcal{I}$ $-N' - [2-9\pi\pi - 6 - (3-9\pi\pi - 4 - 7)\pi$ N-[(1H-3,4-ジメチルヒラゾロ[3,4-b]ヒリジン-6

ロー4ーフルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫 ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (3-クロ N-[(1H-1-エチルー3, 4-ジメチルピラゾロ<math>[3, 4-b]] オロフェニル) ピリジンー 4ーイル] 尿素

20 5 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラソロ[3, 4]]ロー4ーフルオロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫 ビリジンー6ーイル) アミノ] - N' - [2-クロロー6- (3-クロ N-[(1H-1, 3, 4, 5ーテトラメチルピラゾロ[3, 4-b] ークロロー4ーフルオロフェニル)ピリジンー4ーイル] 尿森、及び b] ビリジンー6ーイル) メチル] ーN' ー [2ークロロー6ー (3

そのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩 からなる群より選ばれる上記 [1]のピラゾロピリジン誘導体若しくは

に許容される担体とを含有してなる医薬組成物。 **本若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩と医薬的** [21]上記〔1〕乃至〔20〕のいずれかのピラゾロピリジン誘導

25

体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成 上記〔1〕乃至〔20〕のいずれかのピラゾロビリジン認導

上記 [1] 乃至 [20] のいずれかのピラゾロビリジン認導

分として含有するスフィンゴシン-1-リン酸受容体拮抗剤

PCT/JP02/13059

分として含有する線維症治療薬 体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成

- 線維症が肝線維症である上記 [23] の線維症治療薬
- [25] 線維症が肺線維症である上記 [23]の線維症治療薬
- 稳维症治療薬。 [26]肝疾患治療薬との併用のための上記 [23] 又は [24]の
- [27]肝疾患治療媒が免疫增強媒、肝庇護媒、肝機能改善薬及び肝
- 不全治療薬からなる群より選ばれる上記 [26]の線維症治療薬
- ö インターフェロンlphaー2 lpha、インターフェロンlphaー2 b 及びグリチルリ チン合剤からなる群より選ばれる上記 [27]の線維症治療薬。 [28]肝疾患治療薬がインターフェロンα、インターフェロンβ、
- [29] 降圧攻との併用のための上記[23]の線維症治療薬。
- アンジオテンシンΙI 受容体拮抗媒、C α拮抗媒、β遮断媒、α、β遮 **降圧薬がループ利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、**
- 5 防媒及びα遮断媒からなる群より選ばれる上記[29]の線維症治療薬。 テモカブリル、塩酸キナブリル、トランドラブリル、ベリンドブリルエ ザブリル、リシノブリル、塩酸ベナセブリル、塩酸イミダブリル、塩酸 放剤、マレイン酸エナラブリル、アラセブリル、塩酸デラブリル、シラ 降圧媒がフロセミド徐放剤、カプトプリル、カプトプリル徐
- 8 コフェジアン徐抜怒、 カルジピン、塩酸ニカルジピン徐放剤、ニルバジピン、ニフェジピン、 ルプミン、ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル、塩酸ニ **バルニジピン、塩酸エホニジピン、ベシル酸アムロジピン、フェロジビ** アゼム徐放剤、コソルジピン、ニトレンジピン、塩酸マニジピン、塩酸 塩酸ベニジピン、塩酸ジルチアゼム、塩酸ジルチ
- 25 ロロール、塩酸プニトロロール徐放剤、アテノロール、塩酸アセプトロ **ラノロール徐放剤、ヒンドロール、ヒンドロール徐放剤、塩酸インデノ** ール、酒石酸メトプロロール、酒石酸メトプロロール徐放剤、ニプラジ シルニシアン、アラニシアン、塩酸プロプラノロール、塩酸プログ 塩酸カルテオロール、塩酸カルテオロール徐放剤、塩酸ブニト

WO 03/051876

CT/JP02/13059

れる上記 [30]の線維症治療薬。 酸テラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プナソシン、塩酸プナゾシ ロール、タロン酸ポパンドロール、塩酸スパントロール、塩酸ラスタロ ロール、フタル酸ピンプロロール、塩酸ベタキンロール、塩酸セリプロ ロール、硫酸ベンプトロール、ナドロール、塩酸チリンロール、カルベジ ン徐放剤、ウラビジル及びメシル酸フェントラミンからなる群より選ば ール、塩酸アロチノロール、塩酸アモスラロール、塩酸プラゾシン、塩

S

- [32] 強心薬との併用のための上記[23]の線維症治療薬。
- 5 ミン系及びPDEIII阻害薬からなる群より選ばれる上記 [32]の [33]強心薬がジギタリス製剤、キサンチン系製剤、カテコールア
- 線維症治療薬 [34] 強心媒がジオトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、デ
- 15 **塩酸ドプタミン、ドカルスミン、アムリノン、塩酸オルプリノン、ミル** スラノシド、ラナトシドC、プロスシラリジン、アミノフィリン、コリ ンテオフィリン、ジプロフィリン、プロギシフィリン、塩酸ドパミン、

リノン、デノバミン及びクラテグスエキスからなる群より週ばれる上記

[32]の線維症治療薬。

- なる群より選ばれる肝疾患治療薬とスフィンゴシンー 1 ーリン酸受容体 [35]免疫増強薬、肝庇護薬、肝機能改善薬及び肝不全治療薬から
- 20 拮抗剤とを組み合わせてなる線維症の治療又は予防用医薬組成物。
- チン合剤からなる群より選ばれる上記 [35]の医薬組成物 インターフェロンαー2 a、インターフェロンαー2 b及びグリチルリ [36]肝疾患治療薬がインターフェロンα、インターフェロンβ、
- 25 医粟組成物 し得る塩又はそれらのプロドラッグである上記 [35]又は [36]の [20]のいずれなのドランロドリジン競渉体指しへはその阪採上軒枠 スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤が上記〔1〕乃至
- テンシンII受容体拮抗薬、Ca拮抗薬、β遮断薬、 [38] ループ利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻喜薬、アンジオ α、β遮断媒及U

WO 03/051876

放剤、マレイン酸エナラブリル、アラセブリル、塩酸デラブリル、シラ 受容体拮抗剤とを組み合わせてなる線維症の治療又は予防用医薬組成物 α遮断媒からなる群より選ばれる降圧媒とスフィンゴシンー1ーリン酸 [39] 降圧繋がフロセミド徐放剤、カプトブリル、カプトブリル徐

ザプリル、リシノブリル、塩酸ベナゼプリル、塩酸イミダブリル、塩酸 **ニフェジアン徐敖剤、塩酸スニジアン、塩酸ジルチアゼム、塩酸ジルチ カラジアン、 強酸ニカラジアン徐汝烈、 ニラスジアン、 ニフェジアン、 ルブミン、ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル、塩酸コ** テモカプリル、塩酸キナプリル、トランドラブリル、ベリンドプリルエ

ō アゼム徐放剤、コンプジアン、コトレンジアン、塩酸マコジアン、塩酸 ロール、塩酸カルテオロール、塩酸カルテオロール徐放剤、塩酸ブニト **ラノロール徐放剤、ピンドロール、ピンドロール徐放剤、塩酸インデノ** ン、シルニジアン、アラニジアン、塩酸プロプラノロール、塩酸プログ **バラニジアン、塩酸エキニジアン、ヘツラ酸アムロジアン、フェロジア**

5 ロロール、塩酸プニトロロール徐放剤、アテノロール、塩酸アセプトロ ロール、タロン酸ポピンドロール、塩酸スパントロール、塩酸ラスタロ ロール、硫酸スングトロール、ナドロール、塩酸チリンロール、カルスジ ル、涸石酸メトプロロール、酒石酸メトプロロール徐放剤、ニプラジ **フャル酸ピンプロロール、塩酸ベタキンロール、塩酸セリプロ**

8 れる上記 [38]の医薬組成物 ン徐放剤、ウラビジル及びメシル酸フェントラミンからなる群より選ば 殴テラソシン、メシル酸ドキサンシン、塩酸プナノシン、塩酸プナゾシ ール、塩酸アロチノロール、塩酸アモスラロール、塩酸プラゾシン、塩

25 し得る塩又はそれらのプロドラッグである上記[38]又は[39]の [20]のいずれかのピラゾロビリジン誘導体若しへはその医薬上許容 [40] スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤が上記[1]乃至

UPDEIII阻害薬からなる群より通ばれる強心薬とスフィンゴシン [41] ジギタリス製剤、キサンチン系製剤、カテコールアミン系及

> - 1 - リン酸受容体拮抗剤とを組み合わせてなる総維症の治療又は予防 用医薬組成物。

Ś ィコン、ジプロフィリン、プロキシフィリン、塩酸ドパミン、塩酸ドプ ド、ラナトシドC、プロスシラリジン、アミノフィリン、コリンテオフ ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、デスラノシ

デノバミン及びクラテグスエキスからなる群より選ばれる強心薬とスフ タミン、ドカルバミン、アムリノン、塩酸オルプリノン、ミルリノン、 ィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤とを組み合わせてなる線維症の治 療又は予防用医薬組成物。

5 医媒组成物。 し得る塩又はそれらのプロドラッグである上記[41]又は[42]の [20]のいずれかのピラソロビリジン誘導体若しくはその医媒上許容 [43] スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤が上記[1.] 乃至

発明の実施の形態

2 本明細容において使用する各置換据の定義は次の通りである。 「ハロゲン原子」とは、塩素原子、臭菜原子、フッ菜原子、ヨウ鞣原

子である。R⁶及びR⁶において好ましくは塩素原子である。 よいアルキル甚であり、例えばメチル甚、エチル甚、プロビル茲、イソ 「C₁₋₈アルキル基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝しても

8 プチル甚、ベンチル甚、イソベンチル甚、ネオベンチル基、tert-プロビル基、プチル基、イソプチル基、secープチル基、tert-チル基、イソプロビル基又はイソプチル甚である。R iにおいて好まし 鎖又は分枝してもよいアルキル基である。特に好ましぐはメチル基、エ ベンチル基又はヘキシル基等であり、好ましくは炭素数 1 乃至 4 個の直

25 及びRºにおいて好ましくはメチル甚、エチル甚、プロビル甚、イソブ オクチル甚であり、特に好ましくはメチル甚であり、R⁷において好ま イソベンチル基、ヘキシル基、3-メチルヘキシル基、ヘプチル甚又は ロビル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、 くはメチル基、エチル基であり、特に好ましくはメチル基であり、Rs

WO 03/051876

『において好ましくはメチル斟またはイソプチル基であり、R 10におい R19において好ましくはメチル基であり、R19において好ましくはメチ て好ましくはメチル基であり、R.17において好ましくはメチル基であり しくはメチル基であり、R いにおいて好ましくはメチル基であり、R i **ι-ィアルキル甚(特に好ましくはメチル基)であり、ℝ¹²において好ま** キル苗(特に好ましくはメチル盐)であり、R ''において好ましくはC しくはメチル猫又はエチル苺であり、Rºにおいて好ましくはCı-4アル

5 されていてもよく、当該囮換基は同一でも、異なっていてもよく、また 水酸基、カルポキシル基、ハロゲン原子、カルバモイル基、アミノ基な 置換基としては、例えば、アラルキルオキシ基(好ましい総炭素数7~ その置換基の数および位置は任意であって、限定されるものではない。 10であり、具体的にはペンジルオキシ基、フェネチルオキシ基など)、 R³、R³及びR⁴における「C_{1~6}アルキル菇」は下記僚換基で置換

15 8 ル語、イソプロビル基、1-ベンジルオキシプロパン-2-イル甚又は い具体例としては、R²においては、好ましくはメチル챒、tert-とが結げられる。「陹換されていてもよい〇」--8アルギル基」の好まし はtertープチル基であり、特に好ましくはメチル基であり、R³に おいて好ましくはメチル茲、エチル茲、tert-ブチル基、イソブチ プチル苺、ベンジルオキシメチル甚であり、より好ましくはメチル苺又

エチル基、tert-プチル基、イソプチル基义はイソプロヒル基であ ましくはメチル揺である て好ましくはメチル基、イソプロピル基、1-ペンジルオキシプロパン り、特に好ましくはメチル基またはイソプロピル基であり、R. におい 1ーヒドロキシプロパンー2ーイル基であり、より好ましくはメチル基 2ーイル茲又は1ーヒドロキシプロパンー2ーイル基であり、特に好

25

シ뵯、イソプロポキシ뵲、プトキシ뵮、tert-プトキシ뵮、ペンチ 。よいアルコキシ茜を衷し、例えばメトキシ茜、エトキシ茜、プロポキ 「С1-6アルコキシ勘」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝して

> 好ましくは炭索数1乃至4個の直鎖又は分枝してもよいアルコキシ甚 おいて好ましくはメトキシ甚又はエトキシ甚であり、R⁷において好ま シ基である。 R³において好ましくはメトキシ基であり、 R"及びR"に ルオキシ谌、tert-ベンチルオキシ苺又はヘキシルオキシ苺であり、 しくはメトキシ丼である。 tert-プトキシ基)である。特に好ましくはメトキシ甚又はエトキ (例えば、メトキシ뵯、エトキシ基、インプロポキシ基、グトキシ基、

S

15 ಠ あり、より好ましくはメトキシメチル基、tertープトキシメチル基 シ基と同義であり、かつアルキル部が上記アルキル基と同義である(す メトキシメチル基、エトキシメチル基、tert-プトキシメチル基で エトキシエチル基などが挙げられる。RfおよびRfにおいて好ましくは 例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、プ なわち、鐚皮素数が2~12個である) アルコキシアルキル基であり、 トキシメチル甚、ペンチルオキシメチル基、ヘキシルオキシメチル基、 「C2-12アルコキシアルキル基」とは、アルコキシ部が上記アルコキ

20 いて好ましくはメトキシカルボニル甚又はエトキシカルボニル描であり、 R 6及びR 6において好ましくはメトキシカルポニル基であり、R 10にお キシカルポニル基又はtertーブトキシカルポニル甚である。R3、 ルコキシカルポニル茲を衷す。好ましくはメトキシカルポニル茲、エト tープトキシカルポニル基等のアルキル部が炭素数1乃至5個であるア ニル甚、プトキシカルポニル甚、イソプトキシカルポニル谌又はter トキシカルボニル甚、プロボキシカルボニル甚、イソプロボキシカルボ 「C₂₋₆アルコキシカルボニル甚」とは、メトキシカルボニル棋、

25 R12において好ましくはメトキシカルポニル甚又はtertープトキ シカルポニル基である。

ルオロメチル甚、ジフルオロメチル甚、トリフルオロメチル甚、トリク で置換されたものであり、例えばクロロメチル基、プロモメチル基、フ 「ハロアルキル基」とは、上記C,-。アルキル基が上記ハロゲン原子

JP02/13059

オロメチル苺又はジフルオロメチル甚である。 「C₂-。アルキニル基」とは、炭素数2乃至6個の直鎖又は分枝して

りょう アルギニル基であり、例えばエチニル基、プロピニル基、プチニル基、2 ーベンチニル基、3 ーベンチニル基、2 ーベキシニル基、3 ーベンチニル基 (2 ーベキシニル基等であり、好ましくは炭素数 2 乃至 4 個の直鎖又は分枝し

てもよいアルキニル基である。Rf及びRfにおいて好ましくはエチニル

ō

25 「アシル茲」とは、炭素数1のホルミル茲;炭素数2万至6個のアルカノイル茲(例えば、アセチル茲、プロビオニル茲、プチリル甚若しくはピパロイル茲等);又はアリール茲上に1万至3個の置換基を有してもよいアロイル茲(例えば、ベンゾイル基等;ここでいう置換基とは、下記「置換されていてもよいアリール基」の置換基と同義である)である。

VO 03/051876

PCT/JP02/13059

る。好ましくはホルミル基、アセチル基、ピパロイル越又はベンソイル 基である。R⁶及びR⁶において好ましくはアセチル基である。 「アリール基」とは、例えば、フェニル基、ナフチル基、ピフェニル 基等のC₈₋₁₂アリール基であり、頌Aにおいて、好ましくはフェニル基

「置換されていてもよいアリール基」とは、少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、例えばフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基等のCe-13アリール基であり、好ましくはフェニル基である。置換基は、同一又は異なってもよく、また、その置換基の数および位間は任意に、「一・アルキルト・アードに関係されるものではない。 ロャーアー はに関係されるものではない。 ロャーアー はに関係されるものではない。 目体的には、Ci-4アルキル

なある。

20 甚;C₁₋₈アルキルチオ甚(例えば、メチルチオ甚、エチルチオ甚、ブ ロビルチオ甚、ブチルチオ甚、イソブチルチオ甚等);C₁₋₈アルキル スルフィニル戡(例えば、メチルスルフィニル基等);アミノ甚;C₁₋₈アルキルアミノ甚(例えば、メチルアミノ甚、エチルアミノ甚、プロ ビルアミノ甚、ブチルアミノ基等);ジ(C₁₋₈アルキル)アミノ甚、グロ ビルアミノ基、ブチルアミノ基、ジエチルアミノ 古、ジプロビルアミノ 古、ジ えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ 古、ジプロビルアミノ 古、ジ ナチルアミノ 基等);カルボキシル 基;-COOR 15 甚(式中、R 16 は、C₁₋₈アルキル 基、 置換されていてもよいアリール 基又は 配換され ていてもよいアラルキル 基を示す); 配換されていてもよいアラルキル 基(「置換されていてもよいアリール は、C に 位換されていてもよいアラルキル

VO 03/051876

₂);-NHCOR¹゚菇(式中、R¹゚は、C₁₋₈アルキル基、**置換され** キル基であり、例えばフェニルエチル基など);アミド基(一CONH されていてもよいアラルキル基は除く)で置換されていてもよいアラル ていてもよいアリール甚又は啞煥されていてもよいアラルキル甚を示

S **勘尊);スルファモイル뵲;−S0₂NHR¹゚蕗(式中、R¹゚は、C₁−** す);ハロアルキル뵯(例えば、トリフルオロメチル푪等);C₁₋₆ア ていてもよいアリール基又は盥換されていてもよいアラルキル基を示 ルキルスルホニル茲(例えば、メチルスルホニル甚、エチルスルホニル

ō 。アルキル甚、囮換されていてもよいアリール基又は囮換されていても シ茜(「置換されていてもよいアリール基」における置換基(但し、置 てもよいアラルキル茲を示す);置換されていてもよいアラルキルオキ C₁₋₆アルキル基、留換されていてもよいアリール基又は**置換されてい** よいアラルキル描を示す);—SO2N(R¹⁰)₂茲(式中、R¹⁰は、

5 いアラルキルオキシ基であり、例えばペンジルオキシ基、フェニルエチ 換されていてもよいアラルキルオキシ基は除く)で置換されていてもよ **甚、シクロヘキシル基等);フェニル甚;アシルアミド甚(例えば、ア** ルオキシ基など); C₃₋₇シクロアルキル基 (例えば、シクロベンチル セトアミド基、プロピオニルアミド基等)等であり、RfおよびRfにお

20 いては、好ましくは、ハロゲン原子(特に好ましくはフッ索原子、塩素 原子、奥索原子)、ハロアルキル甚(特に好ましくはトリフルオロメチ 基、エチル基、tert-プチル基)、C_{1−8}アルコキシ基(特に好ま ル描)、水酸基、ニトロ基、C,-。アルキル基(特に好ましくはメチル しくはメトキシ揺、エトキシ描)、C₂₋₁₂アルコキシアルキル描 (特に

25 好ましくはメトキシメチル茲、エトキシメチル基)、-COOR15基(R ーNHCOR16期 (R16は、特に好ましくはメチル基、フェニル基、フ 勘、フェニル苺、フェニルエチル基)、 C ₁-。アルキルチオ苺(特に好 ェニルエチル基)、一CONHR17基 (R17は、特に好ましくはメチル 15は、特に好ましくはメチル甚、フェニル甚、フェニルエチル甚など)、

> ಠ G **基又はニトロ基である**。 甚、フェニルエチル基)、ジ(C₁-。アルキル)アミノ甚(特に好まし ましくはメチルチオ甚)、 C ₁₋₆アルキルスルフィニル**甚(特に好まし** 原子、ハロアルキル基、水酸基、C ; _ 。アルキル甚、C ; _ 。アルコキシ くはジメチルアミノ苺)又は関換されていてもよいアラルキルオキシ茲 **-SO₂N(R¹º)₂基(R¹ºは、特に好ましくはメチル茲、フェニル** しくはメチルスルホニル基)、スルファモイル基、-SOzNHR¹゚菇 くはメチルスルフィニル**基)、 C ₁₋₈アルキルスルホニル基(特に**好ま (特に好ましくはベンジルオキシ基) であり、より好ましくはハロゲン (R18は、特に好ましくはメチル基、フェニル基、フェニルエチル基)、

15 もよいアリール基」は前記したR⁶などの「留換されていてもよいアリ - 6アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていても のR?などの「置換されていてもよいアラルキル甚」と同義である。 なとで示される「C₁₋₆アルキル基」と同鏡であり、「**囮換されていて** よいアラルキル基を示し、ここで、「C₁₋₆アルキル基」は前記したR¹ ール甚」と同様であり、「匫換されていてもよいアラルキル甚」は後記 上記のR'15、R'16、R'17、R'16、R'19は、それぞれ独立して、C,

25 20 ロロフェニル基、クロローフルオロフェニル基、クロローメトキシフェ てはフェニル基であり、R®においてはフェニル基又はハロゲン原子で ニル甚、フルオロフェニル甚、ジフルオロフェニル甚、トリフルオロフ であり、R⁶およびR⁶においてはフェニル基、クロロフェニル基、ジク ば、プロモフェニル甚、クロロフェニル甚、ジクロロフェニル甚など) においてはフェニル甚又はハロゲン原子で置換されたフェニル甚(例え 置換されたフェニル基(例えば、プロモフェニル甚など)であり、R ¹³ ェニル甚、プロモフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、ヒドロ ェニル蕗、フルオローメチルフェニル蕗、トリフルオロージメトキシフ 「においてはフェニル基、メチルフェニル푪であり、R²及びR³におい 「置換されていてもよいアリール挑」の好ましい具体例としては、R

キシフェニル甚、メチルフェニル甚、ジメチルフェニル甚、エチルフェ

WO 03/051876

S ー (2ーフェニルエチル) アミドフェニル基、メチルチオフェニル基、 ニルエチル)オキシカルポニルフェニル甚、アセチルアミノフェニル甚、 ポニルフェニル基、 ニトロフェニル基、 フェニル甚、メトキシメチルフェニル甚、エトキシメチルフェニル甚、 ニル基、tert-プチルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシ N-イソプチルアミドフェニル基、N-フェニルアミドフェニル甚、N ニル甚、Nーメチルアミドフェニル基、N-エチルアミドフェニル甚、 ンゾイルアミノフェニル甚、 (3-フェニルプロバノイル) アミノフェ イソバレリルアミノフェニル甚、4-メチルベンタノイルアミノ甚、ベ フェニルオキシカルポニルフェニル甚、 (2ーフェ メトキシカルポニルフェニル基、イソプトキシカル

モイルフェニル谌、Nーイソプチルスルファモイルフェニル基、Nーフ ルアミノフェニル甚、スルファモイルフェニル甚、Nーメチルスルファ メチルスルフィニルフェニル甚、メチルスルホニルフェニル基、ジメチ ェニルスルファモイルフェニル基、N- (2-フェニルエチル) スルフ

ō

5 Nージイソプチルスルファモイルフェニル甚、N, Nージフェニルスル ァモイルフェニル苺、N,Nージメチルスルファモイルフェニル甚、N ロロフェニル基であり、より好ましくはフェニル基、クロロフェニル基 モイルフェニル茲、ベンジルオキシフェニル茲又はアセチルアミノーク ファモイルフェニル茲、N, Nービス (2ーフェニルエチル) スルファ

25 8 ジクロロフェニル甚、クロローフルオロフェニル甚、クロローメトキシ フェニル茲、tert-プチルフェニル茲、メトキシフェニル基、エト フェニル蕗、フルオロフェニル蕗、ジフルオロフェニル蕗、トリフルオ シフェニル苺、プロモフェニル苺、トリフルオロメチルフェニル苺、ヒ ドロキシフェニル甚、メチルフェニル甚、ジメチルフェニル甚、エチル フルオローメチルフェニル甚、トリフルオロージメトキ

いアリール基」は、上記「囮換されていてもよいアリール基」と同義で R15, R16, R¹⁷、R¹⁸およびR¹⁸における「囮換されていてもよ

キシフェニル語、ニトロフェニル基である。

ಠ S はフルオロベンジル基であり、R¹⁶、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸およびR¹¹に エチル基である。R¹、R²、Rª、R¹²及びR¹³において好ましくはべ おいて、好ましくはフェニルエチル基である ンジル基であり、R⁶およびR⁶において好ましくはフェニルエチル基又 C₇₋₁₂アラルキル基等が挙げられ、好ましくはペンジル甚又はフェニル るアリールアルキル基であって、例えば、ベンジル基、フェニルエチル てもよく、置換基の数および位置は特に限定されない)であり、かつア ル基は上記置換されていてもよいアリール基で述べた置換基で置換され ルキル部が炭素数1乃至8個、好ましくは1乃至6個のアルキル甚であ 「アラルキル甚」とは、アリール部がフェニル甚(ここで、 フェニルプロビル基、フェニルプチル基又はフェニルヘキシル基の

5 ある。R⁶、R⁶及びR⁷において好ましくはフェノキシ基である。 基等のC_{e-i'3}アリールオキシ基が挙げられ、好ましくはフェノキシ甚で よび位置は特に限定されない。例えば、フェノキシ基、ナフチルオキシ るアリールオキシ基であり、ここでいうアリール部は上記置換されてい てもよいアリール基で述べた置換基で置換されてもよい。置換基の数お 「アリールオキシ基」とは、アリール部が上記アリール基と同義であ

20 25 いて好ましくはペンジルオキシ茲又は2-フェニルエチルオキシ基であ 10アラルキルオキシ基であり、ここでいうアリール部は上記置後されて 挙げられ、好ましくはペンジルオキシ基である。R⁶、R⁶及びR⁷にお および位置は特に限定されない。例えば、ヘンジルオキシ基、フェネチ いてもよいアリール基で述べた間換基で置換されてもよい。置換基の数 あり、かつアルコキシ部が炭素数1乃至4個のアルコキシ基であるC₇-ルオキシ基、フェニルプロビルオキシ甚、フェニルプチルオキシ茜等が 「アラルキルオキシ基」とは、アリール部が上記アリール基と同様で

リール部は上記置換されていてもよいアリール基で述べた置換基で置換 と同義である С7-13 アリールオキシカルボニル基であり、ここでいうア 「アリールオキシカルボニル基」とは、アリール部が上記アリール基

されてもよい。 置換基の数および位置は特に限定されない。例えば、フェノキシカルボニル甚、ナフチルオキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくはフェノキシカルボニル基である。R 12及びR 14において好ましくはフェノキシカルボニル基である。

「C₃₋₇シクロアルキル誌」とは、炭素数3万至7個のシクロアルキ15 ル茜を意味し、具体的にはシクロプロビル甚、シクロブチル甚、シクロベチル甚、シクロベキシル甚、1-メチルシクロベキシル甚、シクロベキシル甚、シクロでチルボ等である。好ましくは炭素数3万至6個のシクロアルキル基であり、具体的にはシクロプロビル甚、シクロプチル基、シクロプロビル甚又はシクロベキシル甚である。特に好ましくはシクロプロビル甚又

20 はシクロヘキシル基である。R³において好ましくはシクロプロビル基である。現Aにおいて好ましくはシクロヘキシル基である。R⁶およびR⁶において好ましくは炭素数4万至7のシクロアルキル基(例えば、シクロプチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロベプチル)である。

25 「ヘテロ環残基」とは、環を構成する原子として炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫質原子から選ばれる複素原子を1万至3個含む5万至6頁の芳香族複素環、飽和複素環、不飽和複葉環又はこれらの複素環とペンゼン環が組合した縮合複素環を意味し、具体的には、チオフェンー2ーイル基、チオフェンー3ーイル基、フランー2ーイル基、

ಠ Ÿ Ç オキサソールー5ーイル뵼、 アリミジンー 2ーイル苺、 アリミジンー 4 - 4-イル基、1,3,4-チアジアゾール-2-イル基、モルホリン インキノロンー 1ーイル堪、インキノロンー 3ーイル堪、インキノロン ノリンー2ーイル堪、キノリンー3ーイル堪、キノリンー4ーイル堪、 ランー3ーイル甚、インドールー2ーイル甚、インドールー3ーイル甚、 ペンゾチオフェンー 3 ーイル茁、ペンゾフランー 2 ーイル苗、 -3-イル基、アリジン-4-イル基、ベンゾチオフェン-2-イル基、 インオキサゾールー3ーイル基、インオキサゾールー 4ーイル基、イン ー2ーイル甚、オキサゾールー4ーイル基、オキサゾールー5ーイル甚、 茲、チアゾールー4ーイル茲、チアゾールー5ーイル基、オキサゾール ゾールー3 ーイル苺、ヒラゾールー4ーイル苺、チアゾールー2 ーイル ビロールー3ーイル基、イミダソールー1ーイル基、イミダソールー2 **フランー3ーイル基、ピロールー1ーイル基、ピロールー2ーイル基、** ベンゾチアゾールー2ーイル甚、ベンゾオキサゾールー2ーイル甚、キ ベンソイミダソールー 1 ーイル甚、ベンソイミダソールー 2 ーイル甚、 ーイル苺、ピリミジンー 5 ーイル苺、ピリジンー 2 ーイル苺、ピリジン ーイル基、イミダゾールー4ーイル基、ピラゾールー1ーイル基、ピラ - 4 - イル基等である ベンソフ

現Aにおいて好ましくはビリジル甚(例えば、ビリジンー2ーイル甚、20 ビリジンー3ーイル甚、ビリジンー4ーイル甚など)、ベンゾオキサソールー2ーイル甚、モルホリンー4ーイル甚、ベンゾイミダゾールー2ーイル甚、ビリミジンー2ーイル甚、ビリミジンー4ーイル甚、メンゾイミダゾールー2ーイル甚(例えば、チオフェンー2ーイル甚、チオフェンー3ーイル甚など)、フランー2ーイル甚、フランー3ーイル甚、フランー3ーイル甚、ビラゾールー3ーイル甚、ビラゾールー5ーイル甚など)、ベンゾイミチアゾールー4ーイル甚、チアゾールー5ーイル甚など)、ベンゾイミダゾールー2ーイル甚、ベンゾチオフェンー2ーイル甚、ベンゾランー2ーイル甚等であり、より好ましくはビリジル甚、チェニル甚又はチアゾリル甚であり、特に好ましくは、ビリジル甚(ビリジンー4ーイルアゾリル甚であり、特に好ましくは、ビリジル甚(ビリジンー4ーイル

PCT/JP02/13059

甚)、チェニル甚(チオフェンー2-イル甚)、チアゾリル甚(チアソ ーツー 4ーイブ基)である。

ロ環残甚と同様であり、かつ上記「置換されていてもよいアリール基」 R⁵およびR⁶における「ヘテロ環残基」とは、ヘテロ環部が上記ヘテ

ಠ S オフェンー3-イル基)等であり、特に好ましくは、ヒリシル基(ヒリ ソールー5ーイル基など)、チエニル基 (チオフェンー2ーイル基、チ イル菇など)、 チアゾリル茲 (例えば、チアゾールー4ーイル基、チア えば、ヒリジンー2ーイル基、ヒリジンー3ーイル基、ヒリジンー4-限定されない。「ヘテロ環残甚」としては、好ましくはピリジル基(例 で述べた囮換基で配換されていてもよく、配換基の数および位置は特に クロロビリジル基、クロローメトキシビリジル基、ジクロロビリジル基 ンー3-イル甚)であり、置換されたヘテロ環残甚としては、例えば、 ジンー4ーイル語)、チエニル語(チオフェンー2ーイル甚、チオフェ

15 8 ヘテロ現残基を意味し、かつアルキル部が1乃至6個の直鎖または分枝 ぱ、ヒリジルメチル基(例えば、2-ヒリジルメチル基、3-ヒリジル してもよいアルキル基であるヘテロアリールアルキル基であって、例え メチル苺、4-ヒリジルメチル基等)、キノリニルメチル苺(例えば、 「ヘテロアリールC」-。アルキル茲」とは、ヘテロアリール部が上記

等が挙げられる。

25 エチル甚、2- (フラン-2-イル) エチル基等である。好ましくは、 2-キノリニルメチル基等)、インドリルメチル基(例えば、2-イン ーフラニルメチル基、1H-ベンソイミダソール-2-イルメチル基 メチル苺、チオフェンー3ーイルメチル苺、2ーフラニルメチル苺、3 ドリルメチル甚、3ーインドリルメチル甚等)、チオフェンー2ーイル エチル語)である。 好ましくは3ーピリジルエチル甚 (例えば、2- (ピリジン-3-イル) 3 - ピリジルエチル苺、4 - ピリジルエチル基等である。R ''において 2ーピリジルメチル基、3ーピリジルメチル基、4ーピリジルメチル基、 ベンゾチアゾールー2-イルメチル甚、2- (チオフェンー2-イル)

WO 03/051876

PCT/JP02/13059

S のではない。また、場合によっては、含水物、水和物あるいは溶媒和物 であってもよい。 ミン酸塩等の各種アミノ酸との塩が含まれるが、これらに限定されるも スコルビン酸塩等の各種有機酸付加塩;アスパラギン酸塩、又はゲルタ **礟塩、クェン酸塩、ドレイン酸塩、フドル酸塩、メタンスルホン酸塩** コハク酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、酒石 リン酸塩又は硝酸塩等の各種無機酸付加塩;酢酸塩、プロビオン酸塩、 ベンゼンスルホン酸塩、 p - トルエンスルホン酸塩、トシル酸塩又はア 「製薬上許容される塩」とは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩

ಠ 一般式 (1)

で表されるピラゾロビリジン誘導体およびそのプロドラッグ並びにそれ 〔式中、各記号は前記〔1〕における定義と同じである〕

5 脈血管總額;喘息;腎炎;神経障害;末梢神経障害;慢性関節リュウマ 薬上許容される塩を、ビラゾロビリジン誘導体 (1) という) は、スフ れるアランロアリジン競導体およびそのプロドラッグ並びにそれらの殴 スフィンゴシンー 1 ーリン酸受容体であるEdg - 5 が関連する疾患 ィンゴシンー1ーリン酸受容体(Edg-5)に特異的に拮抗するため、 らの製薬上許容される塩(以下、特に限定しない限り、式 (1)・で扱さ (例えば、動脈硬化症;腎臓、肺、肝臓、心臓、皮膚組織綿維症;冠助

20 薬として有用である チ;全身性ループスエリテマトーデス(SLE);癌等)の優れた治療

25 ことができる。スフィンゴシン-1-リン酸受容体 (Edg-5) 拮抗 薬で行われている一般的な方法で、1剤又は複数の他の薬剤と併用する スフィンゴシンー1ーリン酸受容体(Edg-5)拮抗剤は、通常医

VAO 03/05/1876

導体(1)が併用によって特に優れた薬効を示す。 としての相類効果が期待できる。スフィンゴシンー1ーリン酸受容体(医 強心薬と多剤併用することができる。それにより、更なる額維症治療薬 心媒などが挙げられ、これらの中でも、特に肝疾患治療薬、降圧媒又は 剤と併用可能な薬剤は種々あるが、例えば、肝疾患治療薬、降圧薬、 (例えば、肝線維症、肺線維症、心臓線維症、皮膚線維症などの治療薬) g-5)拮抗剤としては、本発明者らが見出したビラゾロビリシン誘

5 ロン(例えば、インターフェロンα、インターフェロンβ、インターフ ン、グルタチオン、ビタミンU、ポリエンホスファチジルコリン、分岐 イリンコナトリウム、 剤、アミノエチルスルホン酸、グルクロン酸ナトリウム、ブロトポルフ ェロン α -2 a、インターフェロン α -2 b など)、グリチルリチン合 肝機能改尊薬、肝不全治療薬などが挙げられ、具体的にはインターフェ 併用可能な肝疾患治療薬としては、例えば、免疫増強薬、肝庇腹薬 ジクロロ酢酸ジインプロピルアミン、チオプロニ

8 5 い。但し、ピラゾロビリジン誘導体 (1)と併用する「併用可能な肝疾 アミノ酸製剤、ラクツロース、ラクチトール水和物などが挙げられ、中 とは言うまでもない。 患治療媒」が、ピラゾロビリジン誘導体(1)以外の上記薬剤であるこ 2 a、インターフェロンlphaー2 bなど)、 グリチルリチン合剤が好まし でもインターフェロンα、インターフェロンβ、インターフェロンα-

はフロセミド徐放剤、カプトプリル、カプトプリル徐放剤、マレイン酷 a 拮抗媒、β 遮断媒、α、β 遮断媒、α 遮断媒等が挙げられ、具体的に ン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、C **併用可能な降圧薬としては、例えば、ループ利尿薬、アンジオテンシ**

25 酸キナブリル、トランドラブリル、ベリンドブリルエルブミン、ロサル エナラブリル、アラセブリル、塩酸デラブリル、シラザブリル、リシノ ニカルジアン徐放剤、ニルバジビン、ニフェジビン、ニフェジビン徐放 タンカリウム、カンデサルタンシレキセチル、塩酸ニカルジピン、塩酸 塩酸ベナゼブリル、塩酸イミダブリル、塩酸テモカブリル、塩

> 酸エホニジアン、ベシル酸アムロジアン、フェロジアン、シルニジアン、 剤、塩酸ベニジビン、塩酸ジルチアゼム、塩酸ジルチアゼム徐放剤、 アラニジヒン、塩酸プロプラノロール、塩酸プロプラノロール徐放剤、 ソラジアン、コトランジアン、塩酸トコジアン、塩酸ステコジアン、

ロロール、酒石酸メトプロロール徐放剤、ニプラジロール、硫酸ペンプト オロール、塩酸カルテオロール徐放剤、塩酸プニトロロール、塩酸プニ ヒンドロール、ヒンドロール徐放剤、塩酸インデノロール、塩酸カルデ ロール、ナドロール、塩酸チリンロール、カルベジロール、フマル酸ヒ トロロール徐放剤、アテノロール、塩酸アセプトロール、酒石酸メトプ

5 ソプロロール、塩酸ベタキソロール、塩酸セリプロロール、マロン酸ボ ロール、塩酸アモスラロール、塩酸プラゾシン、塩酸テラゾシン、メシ ル酸ドキサソシン、塩酸プナソシン、塩酸プナソシン徐放剤、ウラビジ **アンドロール、塩酸ベバントロール、塩酸ラベタロール、塩酸アロチノ** ル、メシル酸フェントラミン等が挙げられる。

5 20 ン、ドカルバミン、アムリノン、塩酸オルプリノン、ミルリノン、デノ ン、ジアロフィリン、プロキシフィリン、塩酸ドバミン、塩酸ドブタミ ラナトシドC、プロスシラリジン、アミノフィリン、コリンテオフィリ には、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、デスラノシド、 バミン、クラテグスエキスなどが挙げられる。 併用可能な強心薬としては、例えば、ジギタリス製剤、キサンチン系 カテコールアミン系、PDEIII阻密薬等が挙げられ、具体的

当核ピラソロビリジン誘導体(1)において、R3、R1および式

. X ---- Y ---- Z ---- W --

25 および式 で表される置換基のピリジン環上の置換位置が、R゚がh位、R゚がi位、

PCT/JP02/13059

で扱される囮換基が「位であるのが好ましい。

R¹において好ましくはC₁-。アルキル基であり、特に好ましくはメチ 上記式 (1) における各記号の好ましい態様は、以下の通りである。

Rºにおいて好ましくはC,-。アルキル甚であり、特に好ましくはメチ

シクロアルキル基であり、より好ましくはC,--gアルキル基であり、特 R3において好ましくはC1-6アルキル基、ハロアルキル基又はC3-7

5 に好ましくはメチル描、イソプロピル描である

又はС2-12アルコキシアルキル基であり、より好ましくは盥換されてい **置換されていてもよいアリール基、鬣換されていてもよいヘテロ環残基** R®において好ましくは、水素原子、C₁₋₈アルキル基、ハロゲン原子、 R'において好ましくは水紫原子である。

5 てもよいアリール茜、匫換されていてもよいヘテロ環規基又はC2-12 記と同義である)、-NHCOR ' 。基(ここで、·R ' 。は、上記と同義で ルキル茲、水酸茲、ニトロ菇、C₁₋₆アルキル菇、C₁₋₆アルコキシ基、 アルコキシアルキル甚であり、更に好ましくは、ハロゲン原子、ハロア C₂₋₁₂アルコキシアルキル站、一COOR¹⁶越(ここで、R¹⁵は、上

25 8 いてもよいアラルキルオキシ基からなる群より選ばれる少なくとも 1 つ ある)、-CONHR17描 (ここで、R17は、上記と同義である)、C _{|-6}アルキルチオ苺、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₁₋₆アルキル スルホニル甚、スルファモイル甚、 $-SO_2NHR$ '*基(ここで、R '* か、あるいはC₂-₁₂アルコキシアルキル基であり、更により好ましくは の証換甚で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ環残基である は、上記と同鏡である)、-SO₂N(R'º)₂基(ここで、R'ºは、 上記と同**椃である)、ジ(C , - 。アルキル)アミノ**甚および**囮換されて**

あるいは С2-12 アルコキシアルキル 勘である。 換基で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ環残基であるか、 ルコキシ基およびニトロ基からなる群より選ばれる少なくとも 1 つの置 ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、C,-。アルキル基、C,-。ア

5 アラルキルオキシ甚であり、より好ましくは、水紮原子、C,--,アルキ ロアルキル基、С1-6アルキルアミノ基、ジ (С1-6アルキル) アミノ キシ甚、C₃₋₆アルキニル甚、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハ てもよいヘテロ環残基又はC2-12アルコキシアルキル基であり、更に好 いヘテロ環残甚、C2-12アルコキシアルキル基、アリールオキシ茲又は ましくは、ハロゲン原子、ハロアルキル甚、水酸甚、ニトロ甚、Cı-e ル甚、ハロゲン原子、置換されていてもよいアリール基、置換されてい アルキル甚、C _{1 = 6}アルコキシ甚、C _{2 = 12}アルコキシアルキル**甚、一**C R®において好ましくは、水索原子、C;_&アルキル基、C;_&アルコ アシル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよ

·. 15 20 25 基 (ここで、R 16は、上記と同義である)、一〇〇NHR17基 (ここで、 00R ¹⁶基 (ここで、R ¹⁵は、上記と同義である) 、 — N H C O R ¹⁶ 好ましくは、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、C₁₋₆アルキル キル)アミノ基および置換されていてもよいアラルキルオキシ基からな R17は、上記と同義である)、C1-8アルキルチオ基、C1-8アルキル リール基又はヘテロ環残甚であるか、あるいは水霖原子、C1-8アルキ る群より選ばれる少なくとも1つの置換甚で置換されていてもよい、ア SO₂NHR'⁸語 (ここで、R'⁸は、上記と同義である)、 -SO₂N スルフィニル基、C _{1~6}アルキルスルホニル基、スルファモイル基、-ル基、ハロゲン原子又はC₂-լ₂アルコキシアルキル甚であり、更により (R¹⁹)₂基 (ここで、R¹⁹は、上記と同義である)、ジ (C₁₋₆アル

C₁₋₈アルコキシ甚およびニトロ基からなる群より遊ばれる少なく

WO 03/051876

Xにおいて好ましくは-N (R^{9}) - (ここで、 R^{9} の好ましい例としては、水素原子又は C_{1-4} アルキル基であり、特に好ましくは水築原子である)、-0- 又は-CH (R^{11}) - (ここで、 R^{11} の好ましい例としては、水森原子又は C_{1-4} アルキル基であり、特に好ましくは水桑原子である)、より好ましくは-N (R^{9}) - (ここで、 R^{9} の好ましい例としては、水森原子又は C_{1-4} アルキル基であり、特に好ましくは水桑原としては、水森原子又は C_{1-4} アルキル基であり、特に好ましくは水桑原子である)である。

Yにおいて好ましくはーN(R₁₂)ー(ここで、R₁₂の好ましい例としては、水索原子又はC₁₋₈アルキル甚であり、特に好ましくは水紫原

ಠ

Wにおいて好ましくは―N(R14)―(ここで、R14の好ましい例としては、水穀原子又はC1-6アルキル基であり、特に好ましくは水穀原子である)である。

5

現Aにおいて好ましくはアリール甚又はヘテロ環残甚であり、特に好ましくは、フェニル甚、ビリジル甚(ビリジン-2-イル基、ビリジン-3-イル甚又はビリジン-4-イル甚)、チアゾリル甚(チアゾール-4-イル甚、チアゾール-5-イル甚)又はチェニル甚(チオフェン-2-イル甚、チオフェンー3-イル語)である。

以下に本貎明の化合物として好ましいものを挙げるが、これらの化合物は単なる例示であり、これらに限定されない。

8

N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-クロロー4-フルオロフェニル)チアゾールー4-イル]尿熱、

25

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジンー6-イル)アミノ]ーN'-(5-メチルー4-フェニルチオフェンー2-イル) 尿紫、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー(5ークロロー4ーフェニルチオフェンー2ーイル)尿熱、

 $N-[(1H-4-4\)\)\\ Tロビルー 1, 3-ジメチルビラゾロ [3, 4-b] ビリジンー<math>6-4$ ル) アミノ]-N'-[2-2ロロー6-(3-2)0 -20ロー4-2ルオロフェニル) ビリジンー4-4ル] 尿祭、

ა

 $N-\left[\ (1H-4-4ンプロビル-1,\ 3-ジメチルビラゾロ \left[\ 3,\ 4-b\right]$ ビリジン-6-4ル $\right)$ アミノ $\left]-N'-\left[\ 3-200-5-\left(\ E\right)\right]$ リジン-4-4ル $\right)$ フェニル $\left]$ 尿軟、

 $N-\left[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ<math>\left[3, 4 \right]$ 10 -b $\left[H - 4 - 4 \right]$ $\left[H - 4 \right]$

N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジンー6ーイル)アミノ]-N'-[2-(3-クロロー4-フルオロフェニル)チアゾールー4ーイル]尿熱、

15 N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-(5-メチルー4-フェニルチオフェンー2-イル) 尿浆、

N - [(1H - 1, 3, 4 - トリメチルビラゾロ[3, 4 - b] ビリジンー 6 - イル)アミノ] - N' - [2 - (2 - クロロフェニル) チアゾの - ルー4 - イル] 尿紫、

8

N — [(1H — 1, 3, 4 — トリメチルヒラゾロ [3, 4 — b] ヒリジ

25 ソー6ーイル)アミノ]ーN'ー[2ー(4ー(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾールー4ーイル]尿ੜ、

N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアソールー4-イル]尿紫、

-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-ヒドロキシ N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]フェニル)チアゾールー4ーイル]尿紫:

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b] ヒリジ ンー6ーイル) アミノ]ーN'ー (4ーフェニルチオフェンー2ーイル)

5 N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4 ソー2ーイル) 尿紫、 -b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - (4-フェニルチオフェ

ークロロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫 -b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2ークロロー6ー (3 N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4

15

ソー6ーイル) アミノ] - N' - [2-クロロー6- (3-クロロフェ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルビラゾロ[3, 4-b] ヒリジ **リラ) ハコシソー4ーイラ] 灰桜**

20 -b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (4

ークロロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫

ソー6-イル) アミノ] - N' - [2-クロロ-6- (4-クロロフェ N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラソロ[3,4-b]ヒリシ **川ラ) アンツソー4ーイラ] 灰紫**

25 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]ークロロフェニル) アリジンー4ーイル] 尿紫 b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー (2

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラソロ[3, 4-b] ヒリジ ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー (2ークロロフェ

ニル). アリシソー4ーイル] 尿紫、

ン-6-4ル) アミノ] -N'-[2-(4-7)ルオロフェニル) チア N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ ソーツー4ーイラ] 灰紫

Ç N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]ェニル) チアゾールー 4 ーイル] 尿素 — b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(4-フルオロフ

ル) チアゾールー4ーイル] 尿繋、 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリジ ンー6-4ル)アミノ]-N'-[2-(4+tertーブチルフェニ

5

-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (4-tert-N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 ブチルフェニル) チアソールー4ーイル] 尿霖、

15 チアゾールー4ーイル] 尿紫、 ンー6-4ル) アミノ] -N'-[2-(3,5-ジクロロフェニル)N — [(1H — 1, 3, 4 — トリメチルヒラゾロ [3, 4 — b] ヒリジ

N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 ロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 -b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (3, 5-ジクロ

8 ン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロー6-(3-クロロー4 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿镻

25 ニルチオフェンー2ーイル) 尿黙 N-[(1H-4-イソプロヒル-1,3-ジメチルヒラゾロ[3,4 **−b] ヒリジン−6−イル) アミノ] −N'− (5−クロロ−4−フェ**

ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2- (4-クロロフェニル) ー5-N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4ーb] ビリジ メチルチアゾールー4ーイル]尿紫、

N- [$(1H-4-4ソプロビルー1,\ 3ージメチルビラゾロ<math>[3,\ 4]$

PCT/JP02/13059

- b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'- [2-(4-クロロフェニル) -5-メチルチアソール-4-イル] 尿珠、

 $N-[\ (1\,H-1,\ 3,\ 4-$ トリメチルピラソロ $\ [3,\ 4-$ b] ピリジンー6-イル) アミノ]-N'-[2-(3-クロロフェニル) チアソ

5 ーツー4ーイン]原紫、

N - [(1H - 4 - インプロビル - 1, 3 - ジメチルビラゾロ [3, 4 - b] ビリジン - 6 - イル) アミノ] - N' - [2 - (3 - クロロフェニル) チアゾール - 4 - イル] 尿素、

N - [(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ビリジ 10 ンー6ーイル) アミノ] - N' - [2-(3, 4ージクロロフェニル)

チアゾール・4・イル] 尿紫、 N ー [(1 H - 4・インプロビルー1, 3・ジメチルビラゾロ [3, 4 ー b] ビリジン・6・イル) アミノ] ーN'ー [2ー (3, 4ージクロ・ロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、

15 N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジンー6ーイル)アミノ]-N'-[2-(4-メチルフェニル)チアゾールー4-イル]尿熱、

 $N-[\ (1H-4-イソプロビルー1,\ 3-ジメチルビラゾロ<math>\ [3,\ 4-b]$ ビリジンー6-イル) アミノ $\]-N'-[2-(4-メチルフェ$

20 ニル) チアゾールー4ーイル] 尿繋、 Nー[(1Hー1,3,4ートリメチルピラゾロ[3,4ーb] ピリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー[2ー(ピリジンー4ーイル) チアゾ

ール-4-イル] 尿紫、 N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラソロ[3,4 -b] ヒリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(ヒリジン-4-

25

- b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N'-[2-(ビリジン-4-イル) チアゾール-4-イル] 尿紫、N-[(1H-1、3、4-トリメチルビラゾロ[3、4-b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(2-クロロ-6-メトキシビ

PCT/JF02/13059

N-[(1H-4-インプロピルー1,3-ジメチルピラソロ[3,4-b]ピリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-(2-クロロー6-メトキシピリジンー4-イル)チアゾールー4-イル] 戻繋、

N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,45-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(4-1)・アミノ]・N'-[2-クロロー6-(4-1)・ロリジン-4-イル] 尿薬、

10 N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロー4-(3-クロロフェニル)チオフェンー2-イル] 尿紫、

N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(3-クロロフェニル)チオフェン-2-イル] 尿熱、

3

N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b] ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3,5-ジクロロフェニル) ビリジン-4-イル] 原紫、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジ20 ンー6ーイル)アミノ]-N'-[2-クロロー6-(3,5-ジクロロー-1-1,7)のアミノーイーイル] 長春

ロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿繋、 Nー [(1H-1,3,4ートリメチルビラゾロ [3,4-b] ビリジ

N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-ニトロフェニル)チアゾールー4-イル]尿弊、

25 N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-ニトロフェニル)チアゾール-4-イル] 尿紫、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ビリジンー<math>6-4ル) アミン]-N'-[2-(3-ニトロフェニル) チアゾ

リジンー4ーイル) チアゾールー4ーイル] 尿紫

ンードー4ーイド】原数、 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3-メトキシフェニル<math>) チワ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ

- S エニル) チアゾールー4ーイル] 尿素 -b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (3-メトキシフ N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4
- N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3-7)ルオロフェニル) チア

ಠ

ゾールー4ーイル] 尿紫

- N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]エニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 **b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (3ーフルオロフ**
- 5 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(2-7ルオロフェニル) チアN-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラソロ[3, 4-b] ピリジ

ソールー4ーイル] 尿紫

- エニル) チアゾールー4ーイル] 尿黙、 **b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー[2ー(2ーフルオロフ**
- 8 **丼フェンー2ーイル) ピリジンー4ーイル] 尿紫** N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]**b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー[2ークロロー6ー (チ**
- 25 ーイラ) アコジソー4ーイラ] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (チオフェン-2 N ー [(1 H ー 1 , 3 , 4 ートリメチルピラゾロ [3 , 4 ー b] ピリジ
- N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]ル) チアソールー4ーイル] 尿紫、 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (3ーニトロフェ
- N ー [(1H 1, 3, 4 トリメチルピラゾロ [3, 4 b] ヒリジ 57

WO 03/051876 PCT/JP02/13059

ンー6-4ル) アミノ]-N'-[5-200-4-(4-2007x)]ニル)チオフェンー2ーイル]尿紫、

ークロロフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫 - b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[5-クロロ-4-(4 N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3ージメチルビラゾロ[3, 4]

S

- ニル)チオフェンー2ーイル] 尿紫、 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [5ークロロー4ー (2ークロロフェ N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ビリジ
- -b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' [5-クロロ-4- (2 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4

5

ンー6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロー4- (3-クロロー4 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ ーメトキシフェニル) チオフェンー 2 ーイル] 尿霖

ークロロフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫

- 5 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ -b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロー4- (3 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 ークロロー4ーメトキシフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫
- 8 ニル) チオフェシー2ーイル] 尿黙、

ンー6-4ル) アミノ]-N'-[5-200-4-(4-メチルフェ

- **~b] ヒリジン−6−イル) アミノ] −N' − [5−クロロ−4− (4** N-[(1H-4-4ップロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4])]
- N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラゾロ[3,4-b]ヒリジ ーメチルフェニル)チオフェンー2ーイル] 尿紫、
- 25 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラソロ[3,4 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [5ークロロー4ー (4ーフルオロフ ェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫 ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (4

ーフルオロフェニル) チオフェンー 2 ーイル] 尿霖

N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)チアゾールー4-イル]尿素、

Nー [(1Hー4ーイソプロピルー1, 3ージメチルピラゾロ [3, 4ーb] ピリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー(3, 4ージフル

オロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 Nー [(1H-1,3,4ートリメチルビラゾロ [3,4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2-(3-トリフルオロメチルフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、

10 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)チアゾールー4-イル]尿紫、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジンー<math>6-4ル) アミノ]-N'-[2-(2, 3, 5-トリフルオロー)

15 4, 6-ジメトキシフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿弊、Nー [(1H-4ーインプロビルー1, 3-ジメチルビラソロ [3, 4ーb] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー[2ー(2, 3, 5ートリフルオロー4, 6-ジメトキシフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿

20 N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-フルオロー4ーメチルフェニル)チアゾールー4ーイル]尿紫、

N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビランロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-フルオロー25-4-メチルフェニル)チアソール-4-イル]尿熱、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-プロモフェニル)チアゾールー4-イル]原紫、

N-[(1H-4-イソプロビル・1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 59

-b] ビリジン-6-イル)アミノ $]-N'-\{2-(4-$ プロモフェニル)チアゾール-4-イル] 尿繋、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ビリジンー6-イル) アミノ] -N' - [2-(3-クロロー4-メトキシフ

5 ェニル) チアソールー4ーイル] 尿菜、N-[(1H-4-イソプロビル-1, 3ージメチルビラソロ[3, 4

ーb] ピリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2 ー (3 -クロロー4 ーメトキシフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿漿、

10 ンー6ーイル)アミノ]ーN'ー[5ークロロー4ー(2ーフルオロフェニル)チオフェンー2ーイル]尿禁、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリジ

N - [(1H - 4 - インプロビル - 1, 3 - ジメチルビラゾロ [3, 4 - b] ビリジン - 6 - イル) アミノ] - N' - [5 - クロロー4 - (2 - フルオロフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫、

15 N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 -b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-クロロ-6-(3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ビリジン-4-イル] 原粋、 N-「(1H-1、3,4-トリメチルビラゾロ[3,4~b] ビリジ

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラソロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3-(トリフル20 オロメチル)フェニル)ピリジン-4-イル]尿粋、

N-[(1H-4-インプロピルー1,3-ジメチルピランロ[3,4 -b]ピリジンー6ーイル)アミノ]ーN'-[5-クロロー4ー(3

ークロロー4ーフルオロフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿緊、 Nー [(1Hー1, 3, 4ートリメチルピラソロ [3, 4ーb] ビリジ

25 ンー6ーイル)アミノ]ーN'ー[2-(3,5-ジフルオロフェニル) チアゾールー4ーイル]尿禁、

N-[(1H-1,3,4ートリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)チアソールー4-イル]尿紫、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジ5 ンー6ーイル)アミノ]-N'-[2-(3-メチルフェニル)チアゾールー4ーイル]尿紫、

N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-メチルフェニル)チアゾール-4-イル]尿素、

10 N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラソロ[3,4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ]-N'-[2-(3,4-ジメチルフェニル)チアソールー4ーイル] 尿媒、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ビリジンー<math>6-4ル)アミノ]-N'-[2-(4-エチルフェニル) チアゾ

:5

一ルー4ーイル] 尿熱、
 Nー[(1Hー4ーインプロビルー1,3ージメチルビラゾロ[3,4ーb] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー[2ー(4ーエチルフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿熱、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b] ビリジンー6ーイル)・アミノ]-N'-[2-(2-クロロビリジンー4ーイル)・チアゾールー4ーイル] 展際、

25 N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロー6-(3,4-ジフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 原繋、N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b] ビリジンー6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロー6-(3,4-ジフル

オロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫、

N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロー6-(チオフェンー3-イル)ビリジンー4-イル]尿紫、

5 N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラソロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(チオフェン-3-イル)ビリジン-4-イル]尿料、

 $N-\left[\ (1H-4-イソプロビル-1,\ 3-ジメチルビラゾロ \left[\ 3,\ 4-ジメチーb \left]\ ビリジンー<math>6-$ イル $\right)$ アミノ $\left]-N'-\left[\ 2-\left(\ 3,\ 4-ジメチルフェニル\right)$ チアゾールー4-イル $\left]$ 尿媒、

5

 $N-\left[\ (1H-1,\ 3,\ 4-1)$ メチルピラゾロ $\left[\ 3,\ 4-b\right]$ ビリジンー6-4ル $\right)$ アミノ $\left]-N'-\left[\ 5-2$ ロロー $4-\left(\ 3,\ 4-$ ジフルオロフェニル $\right)$ チオフェンー2-4ル $\right]$ 尿繋、

N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルビラゾロ<math>[3, 4]

15 - b] ビリジン-6ーイル) アミノ] - N' - [5-クロロー4-(3,4-ジフルオロフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿禁、
 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b] ビリジン-6-イル) アミノ] - N' - [2-クロロー6-(3,4-1)]

20 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルビラゾロ[3, 4-b] ビリジ、 ン-6-イル) アミノ] -N' -[2-クロロー6-(3, 5-ジフルオロフェニル) ビリジン-4-イル] 尿熱、

ージフルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿珠

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-クロロ-6-(3-フルオロフ

25 ェニル) ビリジンー4ーイル] 尿禁、 N-[(1H-4-イソプロビル-1, 3-ジメチルビラソロ[3, 4

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリジ

イル) フェニル] 尿紫、 6-イル) アミノ] -N' - [3-クロロ-5- (ビリジン-4

ンー6-イル) アミノ] - N' - [3- (tert-ブトキシメチル)N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルビラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

ー 5.ーメチルフェニル] 尿紮

キシメチル)-5-メチルフェニル] 尿黙 N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [3ー (tertープト

ಠ ンー6ーイル) アミノ]ーN'ー[5ープロモー4ー(メトキシメチル) N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラソロ[3,4-b]ヒリジ

トキシメチル) チオフェンー2ーイル] 尿繋、 N-[(1·H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3;4 チオフェンー2ーイル] 戻鉄、 **b] ヒリジンー6ーイル)アミノ]-N'-[5-プロモー4-(メ**

5 チオフェンー2ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (メトキシメチル) N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

N-[(1H-4-イソプロビル-1, 3-ジメチルピラソロ[3, 4 **b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (メ**

8 アンジソー4ーイラ] 仮株 ンー6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロー6-(メトキシメチル) N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ トキシメチル) チオフェンー2ーイル] 尿紫、

25 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4 **b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー (メ**

トキツメチル) パコジンー4ーイル] 尿蛛

ンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6,- (4-フルオロフ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

ェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫、

ン-6-イル) アミノ] -N' - (2-クロロ-6-フェニルビリジン N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b] ヒリシ - 4 - イル) 尿珠及び

-b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4 N-[(1H-4-4 y プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4])]

ーフルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿黙。

N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 さらに、以下の化合物およびその塩が挙げられる。

-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6+(3,

ö ンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6-(3, 4, 5-ト Nー-{ (1Hー1, 3, 4ートリメチルヒラソロ [·3, 4ーb] ヒリジ 4,5ートリフルオロフェニル) ピリジンー4ーイル] 戻業、・ リフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫、

N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー (4

5

ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6 - (4 - (ジメチル N-[(1H-1,3,4ートリメチルヒラソロ[3,4-b]ヒリジ (ジメチルアミノ) フェニル) ビリジンー4ーイル] 尿粋、

アミノ) フェニル) アリジンー4ーイル] 尿紫、

8 ヒリジンー4ーイル}アミノカルポニル]アゾー4ーインプロヒルー1, $1H-6-[\cdot(2-9aa-6-(3-9aa-4-7)\lambda +a7x+x])$

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリジ 3-ジメチルピラソロ[3,4-b] ヒリジン、 ンー6-4ル)アミノ]-N'-[2-200-6-(4-メチルチオ

25 フェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫

N-[(1H-4-4 y T D K ルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4])]メチルチオフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫 b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー (4

Nー[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4ーb]ヒリジ

ルアミノ) フェニル) ー2ークロロビリジンー4ーイル] 尿熱、 ソー6ーイル) アミノ] ーN'ー [6ー (4ー N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b] ヒリジ N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4] ェニル) -2-クロロビリジン-4-イル] 尿紫、 ンー6ーイル)アミノ]-N'-[6-(4-(ダンゾイルアミノ)フ ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [6ー (4ー (ペンソイ (アセチルアミノ) フェ

S

ಠ N-[(1H-4-イソプロピルー1,3-ジメチルピラソロ[3,4]]4ーイル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 ソー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (2, 6ージクロロビリジン-N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラソロ[3, 4-b] ヒリジ アミノ) フェニル) ー 2 ークロロビリジンー 4 ーイル] 尿繋 — b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] — N' — [6—(4—(アセチル

ニル) -2-クロロビリジン-4-イル] 尿熱

15 N-[(1H-4-4)7GKN-1, 3-9)+FNKFUG[3, 4]ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [4ー (3ーアセチルアミノー5ーク N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ ロビリジンー4ーイル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'- [2- (2, 6-ジクロ

8 -b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [4- (3-アセチルフ N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3- ジメチルピラゾロ[3, 4]ロロフェニル) -5-クロロチオフェン-2-イル] 尿紫 ミノー 5 ークロロフェニル)ー 5 ークロロチオフェンー 2 ーイル]尿素

25 ソー6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4-N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ (3ーメトキシカ

N-[(1H-4-4) プロヒルー1, 3-ジメチルヒラゾロ[3, 4]]ルポニルフェニル)チオフェンー2-イル] 尿素 メトキシカルボニルフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫 **b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[5-クロロ-4-(3**

> ン-6-4ル) アミノ] -N'-[2-(3-(アセチルアミノ) フェN-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ ニル) チアゾールー4-イル] 尿紫

-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3- (アセチル N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ アミノ) フェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫

ಠ N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4 ェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫

ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (3ー (ベンゾイルアミノ) フ

ルアミノ) フェニル) チアゾールー4ーイル] 尿霖 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, ·4-b] ヒリジ -b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (3ー (ベンゾイ

15 ホニルフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫、

ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー(4-メチルスル

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラソロ[3, 4]]ーメチルスルホニルフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 b] ヒリシンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー (4

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリジ

8 ン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4-メチルスル フィニルフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫

N-[(1H-4-イソプロヒル-1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]— b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N'-[2-クロロ-6-(4 ーメチルスルフィニルフェニル)ピリジンー4ーイル]尿素

25 ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー(2,6ージクロロヒリジンー N-[(1H-3, 4-ジメチルー1-フェニルピラソロ[3, 4-b] 4ーイル) 尿繋

N-[(1H-3,4-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)ピラゾ [3, 4-b] ピリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (2, 6ージ 66

クロロビリジンー4ーイル) 尿紫

ラ) 尿紫、 ソー6ーイル) アミノ] - N' - (2, 6-ジクロロビリジン-4-イ N ー [(1 H ー 1 ーエチルー 4 ーメチルビラゾロ [3, 4 ー b] ビリジ

- ビリジンー6ーイル) アミノ] -N'-(2,6-ジクロロビリジン-N-[(1H-1-ペンジル-3,4-ジメチルピラゾロ[3,4-b]
- チル) ビラゾロ [3, 4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N'-N-[(1H-3, 4-ジメチルー1-(2, 2, 2-トリフルオロエ4ーイラ) 灰紫
- 5 **コラアコシソー4ーイラ) 尿塔。** - b] ビリジンー6ーイル) アミノ] - N' - (2-クロロー6-フェ (2,6ージクロロビリジンー4ーイル)尿熱、及び、

さらに、以下の化合物およびその塩が挙げられる

- 5 ジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー (2ークロロー6ープロヒルヒリジ ソー4ー45) 涙斑: N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリ
- b] ビリジンー6ーイル) アミノ] N' [2-(3-クロロ-4 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4.]
- 8 N-[(1H-1-ペンジル-4-インプロピル-3-メチルピラゾロ ーフルオロフェニル) ー6ーヒドロキシヒリジンー4ーイル] 灰紫 [3, 4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー (3-クロロー4-フルオロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫
- 25 Z ロロー4ーフルオロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫 **ビリジンー6ーイル)アミノ]ーN'ー[2-(3-クロロー4-フル** [3,4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-(3-ク [(1H-1-ベンジル-4-イソプロビル-3-メチルビラゾロ

WO 03/051876

PCT/JP02/13059

オロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫

N-[(1H-1-ベンジル-4-イソプロビル-3-メチルビラソロ **ルオロフェニル)ヒリジンー4ーイル]原珠、** [3, 4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2- (4-7

- Ś 3-ジメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジンー6-イル)アミノ]-N-[(1H-4-(1-x))]ジンー4ーイル] 尿紫 N' - [2-クロロー6- (3-クロロー4-フルオロフェニル) ピリ
- ಠ] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー (3ーク N-[(1H-3,4-ジメチル-1-フェニルビラゾロ[3,4-b

ロロー4ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫

ロ[3,4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -'N' - [2-クロロ N-[(1H-3, 4ージメチルー1--6- (3-クロロー4-フルオロフェニル) ヒリジンー4-イル] 尿 (4ーメチルフェニル) ヒラゾ

15

 $\nu - 6 - 4 \mu$) $\mathcal{P} \stackrel{?}{_{\sim}} \mathcal{I} - N' - [2 - 9 \alpha \alpha - 6 - (3 - 9 \alpha \alpha - 4)]$ N-[(1H-1-エチルー4-メチルピラゾロ[3, 4-b] ビリジ ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫

8 チル) ヒラソロ [3, 4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N'-N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエ

- [2-クロロー6-(3-クロロー4-フルオロフェニル) ビリジンー
- N-[(1H-1, 3-% x + M-4-(1-k + k + k + M-1) + M-1]ーイル) ヒラゾロ [3, 4ーb] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN・
- 25 -4-イラ] 尿紫、 [2-クロロー6-(3-クロロー4-フルオロフェニル) ビリジン

ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (2ークロロー6ーシクロプチルビリ N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラソロ[3, 4-b] ヒリジ シソー4ーイラ) 尿紫

ロノチ リ ア リ ジ ソ ー 4 ー イ ラ) 尿 緊、 ーb] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー(2ークロロー6ーシク

თ コジソー4ーイラ) 戻戦 ソー6ーイル)·アミノ]ーN'ー (2ークロロー6ーシクロペンチルビ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]ロベンチッカンシンー4ーイラ) 原珠 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - (2-クロロー6-シク

5 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリシ ンー6-4ル) アミノ]+N'-(2-9ロロー6-シクロヘキシルビ コジソー4ーイラ) 灰紫、

ロヘキシルアコジン-4-イル) 尿紫 N-[(1·H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (2ークロロー6ーシク

5

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ ンー6ーイル) アミノ].-N'- (2-クロロー6-シクロヘプチルビ **コジソー4ー45) 灰紫、**

8 **−b] ヒリジン−6−イル) アミノ] −N' − (2−クロロ−6−シク** N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,·4

ロヘプチッパンジンー4ーイジ) 尿紫

2-クロロー6- (3-クロロー4-フルオロフェニル) ビリジンー4 チルヒラソロ [3, 4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] - N' - [N-[(1H-3-ペンジルオキシメチル-4-イソプロビル-1-メ ーイラ]唳鉄、

25

ミノカルポニル) フェニル) チオフェンー2ーイル] 尿素 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (4ー (エチルア N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]69

> b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (4 (エチルアミノカルボニル) フェニル) チオフェンー2ーイル] 尿索

Ś オロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫 -4π) $7 \ge 7$] $-N' - [2-9 \pi \pi - 6 - (3-9 \pi \pi - 4-7)\pi$ N-[(1H-3, 4-ジメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジン-6

ロー4ーフルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿索 ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (3-クロ N-[(1H-1-エチルー3, 4-ジメチルビラゾロ[3, 4-b]]

5 ಠ ロー4ーフルオロフェニル) ピリジンー4ーイル] 原株。 N-[(1H-1, 3, 4, 5ーテトラメチルピラゾロ[3, 4-b]: **ークロロー4ーフルオロフェニル)ビリジンー4ーイル] 尿索、および** N-[(1H-4-4ソプロビルー1, 3ージメチルビラゾロ[3, 4]]ビリジンー6〜イル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー (3ークロ b] ビリジンー6ーイル) メチル] -N' - [2-クロロー6- (3

物又は溶媒和物であってもよく、またそのプロドラッグ及び代別物につ いても包含されるものである こでアラゾロアリジン誘導体 (1) としては、場合によっては水和

20 条件下での分解によって、医薬的に活性を示すヒラゾロヒリジン誘導体 的に分解し得る基を有し、加水分解や加溶媒分解によって、又は生理的 すものをいう。本発明における「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝 体は生理活性を示さず、投与後体内で、もとの薬物分子に復元薬効を示 (1)の誘導体である。例えば、化合物の水酸基に対して、一〇〇一ア 「プロドラッグ」とは、薬物分子を化学的に修飾した誘導体でそれ自

25 複霖環はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルボキ -CO2-アリール、-CONH-アリール、-CO-複紮環、-CO2 $\mathcal{W}_{\lambda} - CO_2 - \mathcal{P} \mathcal{W} \mathcal{F} = \mathcal{W}_{\lambda} - CONH - \mathcal{P} \mathcal{W} \mathcal{F} = \mathcal{W}_{\lambda} - CO - \mathcal{P} \mathcal{V} - \mathcal{W}_{\lambda}$ ルキル、-CO2-アルキル、-CONH-アルキル、-CO-アルケニ ー複繋環、一CONHー複繋環(鼤アルキル、アルケニル、アリール、

WO 03/051876

ジ基、アミノ甚、アミノ酸残基、-PO3H2、-SO3H、-OPO3H2、-OSO3H等で配換されてもよい。) や-CO-ポリエチレングリコール残基、-CO2-ポリエチレングリコール残基、-CO2-ポリエチレングリコーグリコールモノアルキルエーテル残基、-CO2-ポリエチレングリコー5 ルモノアルキルエーテル残基、-PO3H2、糖類(例えばグルコース)、

又はその他のプロドラッグ用として知られた商分子等が留換したものや、化合物のアミノ茲に対して、一CO-アルキル、一CO2-アルキル、一CO-アルケニル、一CO2-アルケニル、一CO2-アルケニル、一CO2-複穀環(酸アルキル、アルケニーアリール、一CO-複穀環、一CO2-複穀環(酸アルキル、アルケニ

10 ル、アリール、複繁環は、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ甚、アミノ選、アミノ酸残基、-PO3H2、-SO3・ H、-OPO3H2、-OSO3H等で置換されてもよい。) や-CO-ボリエチレングリコール残甚、-CO2ーボリエチレングリコール残甚、-CO-ボリエチレングリコール残甚、-CO2ーボ

15 リエチレングリコールモノアルキルエーテル残基、一PO3H3、糖類(例えばグルコース)、又はその他のプロドラッグ用として知られた高分子等が配換したもの、あるいは

20 アルコキシ蓝、カルボキシ茲、アミノ越、アミノ酸現基、一PO3HネーSO3H、一OPO3HネーOSO3H等で置換されてもよい。) やボリエチレングリコール現基、ポリエチレングリコールモノアルキルエーテル現基、増類 (例えばグルコース)、又はその他のプロドラッグ用として知られた高分子等が置換したものが挙げられる。

これらのプロドラッグは当該分野で用いられている自体公知の手段、 例えばエステル化、アシル化、アルコキシカルポニル化等により製造することができる。

25

本発明を肝線維症等の治療薬として用いる場合、全身的或いは局所的 に、経口若しくは非経口で投与される。投与量は年跡、体質、症状、治

療効果等により異なるが、通常成人一人当たり、1回に10mg乃至1gの範囲で、1日1回乃至數回が投与される。

ビラゾロビリジン誘導体 (1)は、経口投与のための固体組成物及び液体組成物、又は非経口投与のための注射剤等の製剤とするために適当な希釈剤、分散剤、吸菪剤、溶解剤等を混合することができる。

ა

また、ドラゾロビリジン誘導体(1)はヒトはもちろんのこと、ヒト以外の動物、特に哺乳動物(例えば、例、サル、ヒツジ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等)の線維症(例えば、腎線維症、肝線維症、心臓線維症、皮膚線維症等)、助脈硬化症、短助肺線維症、肝線維症、心臓線維症、皮膚線維症等)、助脈硬化症、短助肝血管増縮、喘息、腎炎、神経障害、末梢神経障害、慢性関節リュウマチ、全身性ループスエリテマトーデス(SLE)、癌等の治療及び予防

次に、ビラゾロビリジン誘導体(1)の一般製造方法を説明するが、ビラゾロビリジン誘導体(1)の製造方法はこれに限定されるものでは、

にも用いることができる。

5

また、後述の反応を行う際に、当該部位以外の官能基については必要に応じてあらかじめ保護しておき、適当な段階においてこれを脱保護してもよい。

更に、各工程において、反応は通常行われる方法で行えばよく、単雌20 精製は結晶化、再結晶化、カラムクロマトグラフィー、分取HPLC等の慣用される方法を適宜選択し、または組み合わせて行えばよい。

CT/JP02/13059

PCT/JP0

製造方法1乃至3

R¹(1) R¹(NHNH²) 工程 1-1 (4) R¹(1) R²(1) R²(1) R³(10) R

VO 03/051876 PCT/JP02/13059

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R゚及び現Aは前記[1]における定義と同じであり、X¹はハロゲン原子である)
 製造方法1:一般式(1)の(X、Y、Z、W)が、(-NH-、-N

H-、-CO-、-NH-)、(-O-、-CH₂-、-CO-、-N 5 H-)、(-NH-、-NH-、-CO-、単結合)、(-NH-、-NH-、単結合、-CO-)、(-NH-、-NH-、-CO-、-C

5

C程1-1

物の製造方法

文献 (J. Heterocycl. Chem. 11, 423(1974)) と同様の方法で、一般15 式 (2) で表される化合物と一般式 (3) で表される化合物を、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、イソプロバノール等)中で加熱還流することによって、一般式 (4) で表される化合物を得ることができる。

また、一般式 (4) で装される化合物は、Helv. Chim. Acta 16, 306 20 (1958)、Angew. Chem. 86, 237(1974)又は特開平5-140113号公

工程 3-2

なお、得られた化合物は単離することなく、次工程に用いることがで

報に開示された方法によっても同様に得ることができる。

工程1-

工程 1-7

工程 2-4

25 酸性触媒(例えば、硫酸、塩酸、嫩酸、酢酸、プロピオン酸、トシル酸又はメタンスルホン酸等)の存在下、一般式(4)で扱される化合物と一般式(5)で扱される化合物を加熱選紙下で反応させることによって、一般式(6)で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、一般式(5)で表される化合物と酸性触媒との混合物に、一般

PCT/JP02/13059

酸勝導体と反応させ、メトキシ基を脱保髄し、一般式 (18) で表される化合物を一般式: X^1 CH $_2$ COOMeで表されるハロゲノ酢 O-、W=-NH-である場合、工程1-2の終了後に、一般式 (6) 式(4)で表される化合物を添加し、加熱撹拌する。 ここで、本発明の化合物が、X=-0-、 $Y=-CH_2-$ 、Z=-C

Ś

ە بە $Y=-CH_2-$ 、Z=-CO-、W=-NH-である)を得ることがで で衷される化合物と反応させることにより、目的の化合物(X=-0-.

ಠ 7.7

R³がアルコキシカルポニル蕗の協合)を反応させ、一般式 殷式(4)で衰される佔合物に、一般式(5)で衰される化合物(但し、 で表される囮換基がピリジン環のh位に置換している化合物の場合、

で設される化合物とし、更にこの化合物を酸化することにより、一般式

5

と同様な反応に付すことにより、目的化合物を得ることができる。 で表される化合物を得、この化合物を後述の製造方法2-2乃至2-

5 ·ン、ペンゼン、トルエン、アニソール、アセトニトリル、N,N-ジメ 等)と反応させることによって、一般式 (7)で表される化合物を得る 加熱撹拌する。 ン化リンの反応溶媒の溶液に、一般式(6)で表される化合物を添加し、 ことができる。具体的には、例えば、オキシハロゲン化リン又はハロゲ シ臭化リン等)又はハロゲン化リン(例えば、三塩化リン、五臭化リン れる化合物を、オキシンロゲン化リン(例えば、オキシ塩化リン、オキ トルエン、アニソール等)の存在下又は非存在下、一般式(6)で畏さ チルホルムアミド等) 中、ラジカルスカペンジャー (例えば、ペンゼン、 非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサ

5 20 得ることができる。 合物を遠元することにより、-X-Y-が $-CH_2-$ C H_3- の化合物を が一CH=CHーである化合物を得ることができる。また、得られた化 リル酸誘導体を反応させる)に付した後、脱保膜反応を行い、更に後記 の製造方法4-1と同様の反応(但し、ジアミン化合物の代わりにアク 一般式(18)で表される化合物と反応させることにより、-X=Y-工程1-3の終了後、得られた一般式 (7)で衷される化合物を後述

工程1-4

ン化合物(例えば、ヒドラジン等)と加熱週流下に反応させることによ メチルスルホキシド等)中、一般式(7)で表される化合物をヒドラジ 極性溶媒(例えば、メタノール、エタノール、インプロパノール、ジ

25 例えば、ヒドラジン化合物の反応溶媒の溶液に、--殷式 (7) で扱され り、一般式(8)で表される化合物を得ることができる。具体的には、 る化合物を添加し、加熱撹拌する。

非プロトン系溶媒(例えば、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメ

VO 03/051876

タン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等)中、塩基(例えば、トリエチルアミン、ビリジン等)の存在下、一般式(9)で表される化合物をアジド化剤(例えば、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、水菜化ナトリウム等)と反応させることにより、一般式(10)で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、一般式(9)で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、一般式(9)で表される化合物と塩基との反応溶媒の溶液に、アジド化剤を添加し、撹やする

Ç

また、一般式(10)で表される化合物は、一般式(9)で表される化合物を砂無水物または酸ハライドに導いた後、これにアジド化剤を作10 用させることによっても得ることができる。更に、一般式(9)で表される化合物をヒドラジドに導いた後、ジアソ化することによっても得ることができる。

一般式 (9) で扱される化合物は、市販品を用いるか、或いは、例えば、下記A.乃至O.の方法で合成したものを用いることができる。

15 A.一般式(9)で表される化合物(カルボン酸誘導体)は、そのエステル誘導体を酸性またはアルカリ性加水分解することにより得ることができる。

得られたハロゲノアルキル安息香酸エステルを、メタノール、tertープタノール等のアルコール系溶媒;テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒;またはN,Nージメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒下で金属アルコキシド等の求核剤と室温または加熱下反応させる。得られたアルコキシアルキル安息香酸エステルをA.

25

の方法に付すことにより、所超のアルコキシアルキル安息香酸を得ることができる。

C. 2 - ハロゲノー6 - アルコキシビリジンー4 - カルボン酸が所留の場合には、2,6 - ジハロゲノビリジンー4 - カルボン酸を、メタノ5 - 一ル毎のアルコール系溶媒;テトラヒドロフラン、ジオキサン毎のエーテル系溶媒;またはN,N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン毎の溶媒下で、金属アルコキシド等の求核剤と窎温または加熱下反応させることにより、所留の2 - ハロゲノー6 - アルコキシビリジンー4 - カルボン酸を得ることができる。

15 8 5 チルスルホキシド、トルエン等の溶媒下、ナトリウムメトキシド、ナト ユーテル系溶媒;アセトン等のケトン系溶媒;またはN, Nージメチル ルアミン、ピベリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基存在下 ホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等の洛媒下、トリエチ タノール等のアルコール系溶媒;テトラヒドロフラン、ジオキサン等の テルを得る。このlpha, γ - ジケトカルボン酸エステルをメタノール、エ**ウ酸等のシュウ酸エステルと反応させ、α,γージケトカルボン酸エス** リウムエトキシド、水菜化ナトリウム等の強塩基存在下でジエチルシュ セトン等のケトン系洛媒;またはN,Nージメチルホルムアミド、ジメ ール系裕媒;テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒;ア てもよい)を持つメチルケトンを、メタノール、エタノール等のアルコ 場合には、対応するアリール基(アリール基に任意の置換基を有してい D. 2-ハロゲノー6-アリールビリジン-4-カルボン酸が所望の

で、シアノアセトアミドと加熱下反応させる。得られた2-ヒドロギシ

五臭化リン、チオニルクロリド等のハロゲン化剤と加熱下反応させるこ シ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、オキシ臭化リン、三臭化リン、 殿を得ることができる。 とにより、所留の2ーハロゲノー6ーアリールヒリジンー4ーカルボン

- ಠ チルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等の溶媒下で加熱 ン酸エステルを得る。得られた2-アルキルまたはアリールチアゾール することにより、2ーアルキルまたはアリールチアゾールー4ーカルボ ラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒;またはN, Nージメ ポン酸エステルとメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒;テト されていてもよい) を持つチオアミドを、αーケトーβーパロゲノカル の場合には、対応するアルキルまたはアリール基(任意の置換基で置換 ルキルまたはアリールチアゾールー4ーカルボン酸を得ることができる。 4ーカルポン酸エステルをA.の方法に付すことにより、所盤の2ーア . 2ーアルキルまたはアリールチアゾールー4ーカルポン酸が所望
- 5 20 より、所茲のチオフェンー2ーカルボン酸誘導体を得ることができる。 **尊の溶媒下、プチルリチウム、金属ナトリウム尊の強塩基で、** フラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒;またはジメチルスルホキシド 2ーヒドロチオフェンを、ヘキサン等の炭化水素系溶媒;テトラヒドロ ン誘導体に亜塩素酸ナトリウムを作用させることによっても得ることが 2 ーメタルチオフェンを生成させる。これに二酸化炭素を加えることに リ性水溶液下、硝酸銀または弱塩基性水溶液下、 2 ーホルミルチオフェ F、チオフェンー2ーカルボン酸誘導体が所望の場合には、対応する また、2ーホルミルチオフェン誘導体が入手可能な場合には、アルカ 冷却下、
- 25 弱塩基性水溶液下、匝塩素酸ナトリウムを作用させることによって得る 3 ーホルミルチオフェン誘導体に、アルカリ性水溶液下、硝酸銀または G. チオフェンー3-カルボン酸誘導体が所留の場合には、対応する

2ーハロゲノチオフェンー4ーカルボン酸誘導体が所留の場合に

79

'CT/JP02/13059

得ることができる。 ことにより、所望の2ーハロゲノチオフェンー4ーカルボン酸誘導体を たはそのエステルを得る。エステルを用いた場合には、A.の方法に付す を作用させることにより、2ーハロゲノチオフェンー4ーカルボン酸ま ルに、スルフリルクロリド、過臭化水素ピリジニウム等のハロゲン化剤 は、対応する2ーヒドロチオフェンー4ーカルポン酸またはそのエステ

Ç

の反応条件を用い、二酸化炭素の代わりにN,N-ジメチルホルムアミ の方法で得られた 2ーハロゲノチオフェンー 4ーカルボン酸誘導体に下 ドを使用すれば得ることができる I.2ーホルミルチオフェンー4ーカルボン酸が所留の場合には、H.

õ

カルポン酸エステル誘導体を A.の方法に付すことにより得ることがで させて、得られた2- (ジフルオロメチル) デオフェンー 4 または5-が所望の場合には、対応する2ーホルミルチオフェンー4または5ーカ ルポン酸エステル誘導体に、ジエチルアミノ硫質トリフルオリドを作用 J. 2-(ジフルオロメチル) チオフェンー4または5ーカルボン酸

5

剤の存在下、加熱下、N,Nージメチルホルムアミドを作用させ、2, 対応する2,5ージ徴換チオフェンに、オキシ塩化コン等のパロゲン化 K. 2,5-ジ環換チオフェン-3-カルボン酸が所留の場合には、

.20 5-ジ膛換チオフェン-3-カルボン酸を得ることができる。 ー3ーホルミルチオフェンをG.の方法に付すことにより、所望の2, 5ージ置換-3-ホルミルチオフェンを得る。得られた2,5ージ置換

25 過臭化水霖ピリジニウム等を作用させる方法などを用いる)、4-ハロ N-クロロスクシンイミド、N-プロモスクシンイミド、塩霖ガス又は いる)、次いで、4位をBr毎のハロゲン原子でハロゲン化し(例えば、 酸カリウム等の塩基の存在下でヨウ化メチルと反応させる方法などを用 ル基をエステル化してメチル基などのアルキル基で保護し(例えば、炭 協合には、対応の5ーメチルチ丼フェンー2ーカル共ン酸のカルポキシ 5 - メチルー 4 - フェニルチオフェン - 2 - カルポン酸が所留の

フェンー 2 ーカルポン酸アルキルをA. の方法に付すことにより、所望 の5ーメチルー4ーフェニルチオフェンー2ーカルボン酸を得ることが てもよい)と反応させて、5 -メチル-4-フェニル-チオフェン-2 キルをフェニルホウ酸(このフェニル基は任敵の置換基で関換されてい 在下、得られた4ーハロー5ーメチルチオフェンー2ーカルポン酸アル ウム勉媒を用いて、フッ化セシウム、K₃PO₄又は炭酸ナトリウムの存 Nージメチルホルムアミドなどおよびそれらの組合溶媒中、テトラキス メトキシエタン(DME)、トルエン、メタノール、エタノール、N, ーカルボン酸アルキルを得る。得られた5-メチル-4-フェニルチオ トリフェニルホスフィンパラジウム (Pd (PPh₃) ₄) などのパラジ 5ーメチルチオフェンー2ーカルボン酸アルキルを得る。続いて、ジ

S

ō

5 フェンー 2 ーアルデヒドをフェニルホウ酸(このフェニル基は任意の置 チルホルムアミドなどおよびそれらの混合溶媒中、テトラキストリフェ 換勘で置換されていてもよい)と反応させて、4-フェニルチオフェン ニルホスフィンパラジウム、炭酸ナトリウムの存在下、4ープロモチオ 場合には、DME、トルエン、メタノール、エタノール、N,N-シメ M. 5-クロロー4-フェニルチオフェン-2-カルポン酸が所望の 2ーアルデヒドを得る。得られた4ーフェニルチオフェンー2ーアル

20 を添加し、亜塩素酸ナトリウムを添加する方法などの酸化反応を用いる)、 媒中、リン酸二水紫ナトリウムの存在下で過酸化水紫水又は硫酸アミド デヒドを酸化して(例えば、アセトニトリルー水又はジオキサンー水浴 4ーフェニルチオフェンー2ーカルボン酸を得る。1. に記憶の方法と カルポキシル基をアルキル基で保護する。得られた4~フェニ

25 を得る。例えば、上記し、に記憶のように加水分解して、目的の5-5 Nークロロスクシンイミド、チオニルクロリド又は塩素ガス等を添加) アセトニトリル、四塩化炭素又はベンゼン中、氷冷下で塩化スルフリル、 ルチオフェンー 2 ーカルボン酸アルキルの5位に塩霖を導入 (例えば して、5 -クロロー 4 -フェニルチオフェン-2 -カルポン酸アルキル

> ル基は、任意の置換基で置換されていてもよい)。 フェンー2ーカルポン酸を得ることができる(チオフェン4位のアリー ロロー4ーフェニルチオフェンー2ーカルボン酸を得ることができる。 およびM.に記載の方法と同様にして、4ーアリールチオ

5 5 Ç ジンー4-イル) 安息香酸アルキルをA. の方法に付すことにより3-リジンー4ーイル) 安息香酸アルキルを得る。 3 ークロロー 5 ー (ビリ ロランー2ーイル) ヒリジンと反応させることで3ークロロー5ー (ヒ いて、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボ 酸三カリウム又はフッ化セシウム等の存在下、塩化パラジウムピスジフ ラート化する。トリフラート化物を例えば、1,4ージオキサン、ジメ トリフルオロメタンスルホン酸を添加することで5位の水酸基をトリフ キル保護基のみを脱保髄し、その後、ヒリジン等の塩基の存在下に無水 にアルキル基等の保護基を導入する。三央化ホウ素を用いて5位のアル して3-クロロー5-メトキシ安息香酸とし、次いで、カルポキシル基 は、例えば、3,5-ジクロロ安息香酸をナトリウムメトキシドで処理 ェニルホスフィノフェロセン塩化メチレン錯体等のパラジウム触媒を用 トキシエタン、ジメチルホルムアミド又はトルエンなどの溶媒中、リン クロロー5ー(ヒリジンー4ーイル)安息呑酸を得ることができる。 N. 3-クロロー5- (ピリジンー4-イル) 安息番酸が所留の場合

8 のアルコール系溶媒;テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系 裕媒;アセトン毎のケトン系溶媒;またはN,Nージメチルホルムアミ ド、ジメチルスルホキシド等の溶媒下、トリエチルアミン、ピベリジン、 対応するピラゾールー3ーカルボン酸エステルを、メタノール等 1または2-アルキルビラソール-3-カルボン酸が所留の場合

25 炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基存在下で、ヨウ化メチル等のハ **辯製した後、それぞれA.の方法に付すことにより、所望の1または2-**ロゲン化アルキルと室温または加熱下反応させることにより、1-アル 3-カルポン酸エステルとの混合物で得られる。得られた混合物を分離 キルヒラゾールー 3 -カルボン酸エステルと 2 -アルキルヒラゾール-

アルキルピラゾールー 3 ーカルポン酸を得ることができる。

ならば、A.及至O.に記載の方法を参照または改変し、また、当該分 するための単なる例示であり、これらに限定されない。従って、当業者 A. 及至〇. に記載の方法は、一般式(9)で表される化合物を調製

様々な化合物を調製することができることを理解する。 野で周知の技術と組み合わせることによって、一般式 (9) で表される

物の反応溶媒の溶液を加熱撹拌する。 ることができる。具体的には、例えば、一般式 (10) で表される化合 により、クルチウス転位が生じ、一般式 (11)で表される化合物を得 トルエン等)中、一般式(10)で表される化合物を加熱撹拌すること 非プロトン性溶媒(例えば、酢酸エチル、クロロホルム、ベンゼン、

õ

を作用させることによっても得ることができる。 **装される化合物に、ホスゲン誘導体 (例えば、ホスゲン、ジホスゲン等)** 一般式(11)で装される化合物は、後述の一般式(18)で

5

に用いることができる。 なお、一般式 (11) で表される化合物は単雌することなく、次工程

工程1-7

25 8 で表される化合物の反応溶媒の溶液を添加して、撹拌する。 えば、一般式(11)で表される化合物の反応溶媒の溶液に一般式(8) 殷式(1-1)で衷される化合物を得ることができる。具体的には、例 で衷される化合物と反応させることにより、目的化合物の一つである― ルホルムアミド等)中、一般式(8)で表される化合物を一般式(1 1) ージオキサン、ペンゼン、トルエン、アセトニトリル、N,N-ジメヲ 非プロトン性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン (THF)、1,4

下のような製造方法で製造することができる 一般式(1-1)で衰される化合物とWが異なる化合物は、以

物は、非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、 1 , 4 ージオ Wが単結合であり、かつ環Aがヒリジル基である一般式 (1) の化合

WO 03/051876

PCT/JP02/13059

される化合物(但し、環Aはビリジル甚である)と反応させることによ ムアミド等)中、一般式(8)で表される化合物を一般式(10)で扱 キサン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、N, Nージメチルホル り得ることができる。

ロロホルム、N, Nージメチルホルムアミド等)中、塩基(例えば、ビ リジン、トリエチルアミン等)の存在下、一般式(8)で表される化合 物は、非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ベンゼン、ク Wが単結合であり、かつ環Aがフェニル甚である一般式 (1) の化合

5

5 索化ナトリウム、水菜化リチウム、ナトリウムメチラート等)の存在下、 テトラヒドロフラン、1,4ージオキサン、ペンゼン、トルエン、メタ で表される化合物と反応させることにより得ることができる 一般式 (8) で表される化合物を、一般式 ノール等)中、塩뵲(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水 Wが一CONH一である一般式(1)の化合物は、反応溶媒(例えば、

で装される化合物と反応させることにより得ることができる。 Wが一CH2一である一般式(1)の化合物は、一般式

20

を、Wが-0-である一般式(1)の化合物は、一般式

>

A A

を、一般式(8)で表される化合物とそれぞれ反応させることにより得ることができる。

また、一X-Y-が-NH-NH-であり、かつZ及びWが単結合である一般式 (1)の化合物は、一般式 (8)で設される化合物を反応性の高いヘテロアリールハライド (例えば、2-ハロゲノベンズイミダソール等)と反応させることにより得ることができる。

ಠ

奥紫等)を作用させることにより得ることができる。 また、一般式 (11) で要される化合物の代わりに、一般式 (19) で設される化合物およびその等価体を用いても、工程1-7を行うこと 15 ができる。例えば、アミノジクロロビリミジンに、ブチルリチウム、水

で設される化合物およびその等価体を用いても、工程1-7を行うことができる。例えば、アミノジクロロビリミジンに、ブチルリチウム、水気化ナトリウム等の強塩基を作用させた後、トリホスゲンでクロロホルミル化を行うことにより、一般式(19)で設される化合物の等価体が得られる。一般式(19)で設される化合物またはその等価体を、化合物(8)と反応させることにより、化合物(1-1)を得ることができる。

製造方法2:一般式 (1)の(X、Y、Z、W)が、(-CH₂-、-NH-、-CO-、-NH-)、(-CH₂-、-O-、-CO-、-CO-、-NH-)及び(-CH=、=N-、-O-、-CO-又は-CONH-)である化合物の製造方法

20

25 工程2-1:

非プロトン性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ヘキサン等) 中、強塩基 (例えば、n-プチル

リチウム、tertープチルリチウム、secープチルリチウム等)又はアルカリ金属 (例えば、金属リチウム等)の存在下、ホルミル化剤 (例えば、N,Nージメチルホルムアミド、ホルミルピペリジン、ヘキサメチレンテトラミン等)により一般式 (7)で表される化合物をホルミル化することにより、一般式 (12)で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、一般式 (7)で表される化合物の反応溶媒の溶液に、強塩基又はアルカリ金属を添加した後、ホルミル化剤を添加し、

S

工程2-1の終了後、得られた一般式(12)で表される化合物を選50 元剤(例えば、水素化ホウ索ナトリウム等)で選元後、これを一般式(11)で表される化合物と反応させることにより、Xが一CH2-、Yが -O-、Zが-CO-、Wが-NH-である一般式(1)の化合物を得ることができる。

工程2-2

15 極性溶媒(例えば、メタノール、エタノール、イソプロバノール、1,4ージオキサン、テトラヒドロフラン等)又はその水との混合溶媒中、塩基(例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ビリジン等)の存在下、一般式(12)で表される化合物をヒドロキシルアミン類化合物(例えば、ヒドロキシルアミン塩酸塩20等)と反応させることにより、一般式(13)で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、一般式(12)で表される化合物と塩基との反応溶媒の溶液を撹拌する。

工程2-2の終了後、塩盐(例えば、ビリジン、トリエチルアミン等)の存在下、得られた一般式(13)で表される化合物を、アシルハライ25 ド又は一般式(11)で表される化合物と反応させることにより、Xが-CH=、Yが=N-、Zが-O-、Wが-CO-又は-CONH-である化合物を得ることができる。

工程2一

一般式(13)で表される化合物を常法で選元することにより、一般

WO 03/051876

式(14)で表される化合物を得ることができる。還元方法としては種々 挙げられ、例えば、(1)酸溶媒(例えば、酢酸等)中、還元剤(例えば、亜鉛、鉄等)により;(2)アルコール性溶媒(例えば、メタノール、エタノール等)中、金属ナトリウム、酸化自金等により;(3)アルコール性溶媒中、クロロホルムの存在下、酸化白金等により、還元する方法が挙げられる。具体的には、例えば、一般式(13)で表される 化合物と還元剤を、酸溶媒に懸渦させて撹拌する。

工程 2 - 4

工程1-7と同様にして、一般式(14)で表される化合物と一般式 (11)で表される化合物を反応させることにより、目的化合物の一つ である一般式 (1-2)で表される化合物を得ることができる。 製造方法3:一般式 (1)のXが-O-、Yが-NH-、Zが-CO-、Zが-NH-である化合物の製造方法

15 極性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、1,4ージオキサン、ベンゼン、トルエン、メタノール、N,Nージメチルホルムアミド等)中、強塩基(例えば、tertープトキシカリウム、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化リチウム、水酸化リチウム等)の存在下、一般式(7)で表される化合物をN保膜ヒドロキシアミン化合物(例えば、エチル Nーヒドロキシア・セチミデート等)と反応させることにより、一般式(15)で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、N保膜ヒドロキシア・シン化合物の反応溶媒の溶液に、強塩基を添加後、一般式(7)で表される化合物を添加して撹拌する。

25 工程3-2

極性溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等) 又はその水との混合溶媒中、酸 (例えば、塩酸、硫酸、リン酸等) を用いて、一般式 (15) で妻される化合物を加水分解することにより、一般式 (16) で妻される化合物を得ることができる。具体的には、例え

ば、一般式 (15) で衰される化合物の反応溶媒の溶液に、酸を添加して撹拌する。

工程 3 - 3

工程1-7と同様にして、一般式(16)で表される化合物と一般式(11)で表される化合物を反応させることにより、目的化合物の一つである一般式(1-3)で表される化合物を得ることができる。

PCT/JP02/13059

製造方法4乃至7

製造方法 5

工程 6-1

工程 7-1

Ś **越、囮換されていてもよいアラルキルオキシカルポニル基又は置換され** ていてもよいアリールオキシカルポニル基であり、R11' はC1-8のア り、Phはフェニル基であり、 R^{13} は C_{2-6} のPルコキシカルボニル (式中、R¹、R³、R³、R¹、R°、R°、A及びX¹は前記と同じであ

いアリールオキシカルボニル基である) れていてもよいアラルキルオキシカルボニル基又は置換されていてもよ ルキル基又はヘテロアリールC,__8アルキル基であり、R・・゙ は囮換さ

2が一CH₂-又は単結合;Wが-NH-である化合物の製造方法 製造方法4:一般式(1)のXが-NH-;Yが-CH₂-又は単結合;

工程4-1 文献 (J. Org. Chem. 61, 7240(1996)) と同様の方法で、非プロトン

ಠ フェニルフォスフィノ) -1, 1'-ビナフチル等の配位子との混合触 ラジン、メチレンジアミン、エチレンジアミン等)と反応させることに 性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ペンゼン、 在下、一般式 (7) で表される化合物をジアミン化合物 (例えば、ヒド 媒及び過剰の強塩基(例えば、tert-プトキシナトリウム等)の存 より、一般式(17)で衷される化合物を得ることができる。 トルエン、ジメトキシエタン等) 中、パラジウム金鳳と2,2-ピス (ジ

5 工程 4-2

O-、Wが-NR'''- (ここで、R'''は前記と同級である) である 製造方法5:一般式 (1)のXが一CH₂ー、Yが一NHー、Zが一C 般式(18)で表される化合物と反応させることにより、目的化合物の 一つである一般式(1-4)で衷される化合物を得ることができる。 一般式(17)で表される化合物を、工程4-1と同様の方法で、一

化合物の製造方法

8

ン、ペンゼン、トルエン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムア 非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、1,4ージオキサ

25 5) で表される化合物を得ることができる。 化合物と反応させることにより、目的化合物の一つである一般式 (1-ミド等)中、一般式(14)で衰される化合物を、文献(Synth. Commu 26,331(1996)) と同様の方法で得られた一般式 (19) で表される

尚、この反応においては、一般式 (19)で衷される化合物の代わり

に、例えば、一般式 (22)

(ここで、 R 14、は前記と同様である)で衷されるカルポニルハライド等価体を用いることもできる。

製造方法6:一般式(1)のXが一 CH_2 ー、YがーN(R^{12} ')ー(こで、 R^{12} 'は前記と同義である)、Zが一COー、WがーNHーである化合物の製造方法

工程 6 - 1

- 非プロトン性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、1,4ージオキサ10 ン、ベンゼン、トルエン等)中、一般式 (1-2)で表される化合物を塩詰 (例えば、nープチルリチウム、secープチルリチウム、tertープチルリチウム等)と反応させた後、これを一般式 (20)で表されるアシル化剤と反応させることにより、目的化合物の一つである一般式 (1-6)で表される化合物を得ることができる。
- 15 製造方法7:一般式(1)のXが-CH₂-;Yが-N(R^{14'})-(R^{14'})-(R^{14'}は前記と同機である)または-NH-;Zが-CO-;Wが-N(R^{14'})-(R^{14'})-(R^{14'}は前記と同機である)である化合物の製造方法工程7-1

非プロトン性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサ20 ン、ペンゼン、トルエン等)中、一般式 (1-2)で衷される化合物を強塩誌 (例えば、リチウムテトラメチルジシラジド等)と反応させた後、これを一般式 (21)で衷されるアシル化剤と反応させることにより、一般式 (1-7) および (1-7) で表される化合物を得ることができる。

10 05/00/10/0

実施例

以下、参考例および実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。また、表中、「卑」とは単結合、「Me」とはメチル基、「Et」とはエチル基、「nーPro」とはnープロピル基、「iーPro」とはイソプロピル基、「nーBu」、「iBu」及び「iーBut」とはロープチル基、「tBu」及び「tーBut」とはtertープチル基、「nーPen」とはローペンチル基、「iーPen」とはイソプチル基、「nーPen」とはローペンチル基、「nーHep」とはnーペプチル基、「nーHex」とはnーペプチル基、「nーHex」とはnーペプチル基、「Ac」とはアセチル基、「Bn」とはペンジル基を窗味する。

一般製造法

5

(工程1-1から工程1-4:1H-6-ヒドラジノ-4-イソプロ15 ピルー1,3-ジメチルピラソロ[3,4-b]ピリジン(8)の合成)工程1-1:a)5-アミノー1,3-ジメチルピラソール(4)β-アミノクロトノニトリル(2)(253:28g)及びメチルヒトラジン(3)(142:10g)をイソプロパノール(0.9L)に溶解し、この溶液を4時間窒素気流下で穏やかに加熱遺流した。反応溶液を20 液を濃縮し、さらにトルエンでイソプロパノールを共沸し、粗類製物(310g)を得た。これにトルエン(1L)を加え、加熱溶解した後、活性度(31.1g)で処理することにより、5-アミノー1,3-ジメチルピラゾール(4)(268:74g)を淡褐色結晶として得た。こ

25 工程1-2:b) 1H-6-ヒドロキシー4-インプロビルー1,3 -ジメチルビラソロ[3,4-b] ビリジン(6)

の結晶をさらに類似することなく、次の反応に用いた。

エチル インプチリルアセテート (5) (382.50g)のプロビオン酸 (362mL)溶液に、実施例1のa)で得られた5ーアミノー1,3ージメチルビラゾール(4)(268.74g)を溶解し、23

3ージメチルヒラソロ[3,4-b]ヒリシン(6)(91.36g) 圧乾燥することにより、1 H - 6 -ヒドロキシ- 4 -イツプロピル- 1. 熟遺流した。徐冷後、析出した結晶を縋取し、酢酸エチルで洗浄し、減 時間加熱還流した。放冷後、酢酸エチル(1.3 L)を加え、1時間加

Ś を白色結晶として得た。

メチルピラソロ[3,4-b]ヒリジン(7) **工程1-3:c)1H-6-プロモー4-イソプロピル-1,3-シ**

癌例1のb)で得られた1H−6−ヒドロキシ−4−インプロピル−1, オキシ臭化リン (100g) のアニソール (250mL) 溶液に、 実

- ಠ ネシウムで乾燥し、濃縮することにより、1H-6-プロモー4-イン させた。有機関を1N炭酸カリウム及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグ 00mL)を加え、氷冷下、水を添加して過剰のオキシ臭化リンを反応 を溶解し、130℃の油浴下で、3時間攪搾した。放冷後、トルエン(4 3ージメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン(6)(48.67g)
- 15 プロビルー1,3-ジメチルビラソロ[3,4-b]ビリジン(7)(1 次の反応に用いた。 18.66g)をオイルとして得た。この粗霜製物を精製することなく、

ージメチルヒラゾロ [3, 4ーb] ヒリジン (8) **工程1-4:d)1H-6-ヒドラジノ-4-イソプロピル-1,3**

- 25 8 66g)を溶解し、110°Cの油浴下で、23時間加熱攪拌した。放冷 ジメチルピラゾロ [3,4-b] ヒリジン (7)の粗幇毀物 (1·18. 後、氷浴下で4時間攪拌し、折出した1H-6-ヒドラジノー4-イソ 例1のc)で得られた1H-6-プロモー4-イソプロヒル-1,3-ヒドラジン (113mL) のエタノール (230mL) 溶液に、実施
- で減圧乾燥することにより、1H-6-ヒドラジノー4-イソプロヒル 粗精製物を遊取した。これを50%エタノール水溶液で洗浄後、60°C プロビルー1, 3ージメチルヒラソロ[3,4-b]ビリジン(8)の 8)を白色結晶として得た。 1, 3-ジメチルビラソロ[3, 4-b] ビリシン(8)(39.4

合成することができる。 ノー1, 3, 4ートリメチルヒラソロ [3, 4-b] ヒリジン (8) も 上記の工程1-1から工程1-4と同様にして、1H-6-ヒドラジ

喪施例 1

S (実施例1-1)

4ーフルオロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿素 4~b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'- [2- (3-クロロ-N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3,

- 3-クロロー4-フルオロ安息番酸アミド
- 5 塩化チオニルを共泌除去し、 3 ークロロー 4 ーフルオロ安息香酸クロリ 被を終夜加熱環流し、室温まで冷却後濃縮した。さらにトルエンを加え 0 m L) 溶液に氷浴中で塩化チオニル (40.8g) を加えた。 反応溶 ドの粗生成物を得た。これを精製することなくアセトン(300mL) 3-クロロー4-フルオロ安息香酸 (50.0g) のトルエン (3
- 5 化合物 (36.0g)を得た。 反応裕液を繊縮後、水を加え、析出した結晶を竭取することにより表題 に溶解し、酢酸アンモニウム(46.3g)を加え室温で終夜境拌した。
- b) 3-クロロー4-フルオロチオ安息香酸アミド

実施例1のa) で得られた3-クロロー4-フルオロ安息香酸アミド

- 8 た。反応液に酢酸エチルを加えて抽出し、さらに有機層を飽和食塩水で 却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (500mL)を加え終夜攪拌し 薬(5 1.0g)を加えた。反応溶液を2時間加熱週流後、室温まで冷 洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮することにより、 (36.0g) のテトラヒドロフラン (300mL) 溶液にローソン試
- 25 次の反応に用いた 表題化合物の粗生成物を得た (48.9g)。これを精製することなく

c) 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) チアゾール-4-

実施例1のb)で得られた3-クロロー4-フルオロチオ安息香酸ア

ミドとプロモビルビン酸エチル(60.7g)のエタノール(300mに) 浴液を終夜加熱週流した。反応溶液を微縮後、ジエチルエーテルを加え、有機層を1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を濃縮後、酢酸エチルーカーヘキサン系でシリカゲルカラムクロマトグラフィー対製することにより、表題化合物(49.7

8)を得た。

5

d) 2-(3-クロロー4-フルオロフェニル) チアゾール-4-カルポン酸

実施例1のc)で得られた2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) チアゾール-4-カルボン酸エチル(49.7g)、4N水酸化リチウム溶液(10.0mL)、メタノール(100mL)、テトラヒドロフラン(100mL)の混合溶液を窒温で終波規拌した。反応溶液を醤縮後、6N塩酸を加え溶液を酸性とした。析出した結晶を遮収することにより

5

15 e) 2ー (3ークロロー4ーフルオロフェニル) チアゾールー4ー カルボニルアジド

設照化合物(40.6g)を得た。

実施例1のd)で得られた2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)チアゾール-4-カルボン酸(7・4g)とトリエチルアミン(4・9mL)とのテトラヒドロフラン(50mL)溶液に宮温でジフェニルホース・

- 20 スホリルアジド(6.7mL)を加えた。 直温で終夜模枠後、酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水繋ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃粕することにより表題化合物の粗生成結晶を得た。これを精製せずに次の反応に用いた。
- f) N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ25 [3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-ケロロ-4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル] 尿紫

実施例1のe)で得られた2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) チアゾール-4-カルボニルアジドのトルエン (100mL) 溶液を130°Cで1時間加熱湿流させた。反応溶液を放冷後、反応液を1H-6

ーヒドラジノー4ーインプロビルー1,3ージメチルビランロ[3,4ーb] ピリジン(6.3g)のテトラヒドロフラン(200mL)溶液に加え、室温で終夜優拌した。反応溶液を緩縮してNー[(1Hー4ーインプロビルー1,3ージメチルビランロ[3,4ーb] ビリジンー6ーイン)アミノーーN'ー「2ー(3ークロロー4ーフルオロフェニル)

 $- (4\pi) \pi = - (2\pi) \pi = - (3\pi) \pi = - (4\pi) \pi = - (3\pi) \pi = - (3\pi)$

m. p. 185-186°C

10 (実施例1-2)

N-[(1H-1,3,4ートリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジンー6ーイル)アミノ]ーN'ー(5ーメチルー4ーフェニルチオフェンー2ーイル)尿紫

- a) 5ーメチルチオフェンー2ーカルボン酸メチル
- 15 5 メチルチオフェンー 2 カルボン酸(4・3 g)、よう化メチル(2・8 m L)および炭酸カリウム(6・2 g)のN,N ジメチルホルムアミド(5 0 m L)溶液を室温で終攻摂搾した。反応波に水とジェチルエーテルを加え抽出した。さらに有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ激縮することにより装図化合物(4・3 で 4 2 ・ 4 4 4 4
- 20 4 g) を得た。
- b) 4ープロモー5ーメチルチオフェンー2ーカルボン酸メチル実施例1ー2の a)で得られた5ーメチルチオフェンー2ーカルボン酸メチル(2.6 g)と過臭化水素にリジニウム(5.8 g)との酢酸(20 m L)溶液を50°Cで48時間規弁した。反応溶液を宽温まで冷なが、水に注ぎ、ジェチルエーテルで抽出した。さらに有機層を水、飽
- 25 却後、水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。さらに有機層を水、飽 和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮することにより標題化合物(2.9g)を得た。
- c) 5ーメチルー4ーフェニルチオフェンー2ーカルポン酸メチル 実施例1ー2のb)で得られた4ープロモー5ーメチルチオフェンー

時間加熱環流させた。反応溶液を放冷後、そのトルエン溶液の半畳(0

5 m L)を 1 H - 6 - ヒドラジノー 1 , 3 , 4 - トリメチルピラゾロ[3 ,

(22mg) のテトラヒドロフラン (1.0mL) 洛

WO 03/051876

燥させ濃縮した。得られてきた油状物を酢酸エチルーnーヘキサン系溶 流させた後、室温まで冷却し、水とジエチルエーテルを加え抽出した。 . Nージメチルホルムアミド (30mL)溶液に、アルゴン雰囲気ドで 5 標題化合物 (26mg)を得た。 媒を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより. さらに有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾 N炭酸ナトリウム水溶液 (10mL)を加えた。反応溶液を終夜加熱温 よびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(250mg)のN, 2ーカルポン酸メチル(1.0g)、フェニルホウ酸(573mg)お

- ō 0 m L) 、メタノール (2.0 m L) およびテトラヒドロフラン (2. 0mL)の混合溶液を室温で終夜攪拌した。反応溶液を澱縮後、6N塩 -2-カルボン酸メチル (26 mg)、4N水酸化リチウム溶液 (1. 実施例1-2のc) で得られた5-メチル-4-フェニルチオフェン 5 ーメチルー 4 ーフェニルチオフェンー 2 ーカルボン商
- 5 合物 (23mg)を白色結晶として得た。 酸を加え溶液を酸性とし、析出した結晶を過取することにより、標題化
- 2-カルボン酸 (23mg) とトリエチルアミン (0.02mL) と 契焔例1-2のd)で得られた5-メチル-4-フェニルチオフェン 5ーメチルー4ーフェニルチオフェンー2ーカルポニルアジド
- 20 の酢酸エチル(1.0mL)溶液に趤温でジフェニルホスホリルアジド を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、標題化合物の粗生成結晶を得た これを精製せずに次の反応に用いた。 機層を飽和炭酸水霖ナトリウム水溶液、 (0.03mL)を加えた。 室温で終夜攪拌後、酢酸エチルを加え、有 飽和食塩水で洗浄した。有機層
- **丼レぉソー2ーメメラ) 戻紫** ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (5ーメチルー4ーフェニルチ 実施例 1 - 2 の e) で得られた 5 -メチル- 4 -フェニルチオフェン N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b]

2-カルポニルアジドのトルエン (1.0mL) 溶液を130°Cで1

25

H-1, 3, 4-トリメチルビラソロ[3, 4-b]ビリジン-6-イ

液に加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液を濃縮することによりNI[(1

4ーb] ヒリジン

5 m. p. 228-232°C g)を白色結晶として得た。 (実施例1-3)

させ、1時間加熱温流して精製することにより、標題化合物 (8.7 m ル)尿索の粗生成結晶を得た。これを酢酸エチル(1.0ml)に懸濁 ル) アミノ] -N' - (5-メチル-4-フェニルチオフェンー2-イ

ジンー6-4ル) アミノ]-N'-(5-200-4-7ェニルチオフ ェンー2ーイル) 尿紫 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリ

5 a) 4ーフェニルチオフェンー2ーアルデヒド

8 ウ酸 (8.1g) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム **抓水硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮することにより標題化合物の粗生成** テルを加えて抽出した。 反応谘液を終夜加熱週流させた後、室温まで冷却し、水とジエチルエー アルゴン雰囲気下で2N炭酸ナトリウム水溶液(75mL)を加えた。 物を得た(11.3g)。これを精製せずに次の反応に用いた。 (3.5g)のN、Nージメチルホルムアミド(100mL)溶液に、 4-プロモチオフェンー2-アルデヒド (11.4g)、フェニルホ さらに有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、

25 ヒド (11.3g) 、リン酸二水紫ナトリウム (2.7g) のアセトニ の水溶液(30mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を1N水節 トリル(60mL)、水(30mL)の混合溶液に室温で過酸化水森水 (7.5mL)を加え、氷冷後、更に亜塩素酸ナトリウム (8. 実施例1-3のa)で得られた4-フェニルチオフェン-2-アルデ

b) 4ーフェニルチオフェンー2ーカルボン酸

PCT/JP02/13059

化ナトリウム溶液で塩基性にし、ジェチルエーテルで洗浄した。水層を

(10.3g)を得た。

6 N塩酸で酸性とし、析出した結晶を適取することにより、標題化合物

) 4ーフェニルチオフェンー2ーカルポン酸メチル

5 実施例1-3のb)で得られた4-フェニルチオフェンー2-カルボン酸(6.1g)、よう化メチル(2.8 mL)および炭酸カリウム(6.2g)のN、N-ジメチルホルムアミド(50 mL)溶液を室温で終夜児弁した。反応液に水とジェチルエーテルを加えて抽出した。さらに有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮する

10 ことにより標題化合物を得た(6.5g)。これを精製することなく次の反応に用いた。

d) 5-クロロー4-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチル 実施例1-3のc)で得られた4-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチルのアセトニトリル(30mL)溶液に米冷下で塩化スルフリン酸メチルのアセトニトリル

15 ル (3.7 mL)を加え、室温で2時間提拌後、10% チオ流酸ナトリウム水溶液 (200 mL)を加え、さらに1時間提拌した。反応液にジェチルエーテルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濃額することにより5ークロロー4ーフェニルチオフェンー2ーカルボン酸メチルの粗生成物を得た。これを酢

20 酸エチルーn-ヘキサン系でシリカゲルカラムクロマトグラフィー類製することにより、標題化合物(6.3g)を得た。

e) 5-クロロー4-フェニルヂオフェンー2-カルポン酸 疾施例1-3のd)で得られた5-クロロー4-フェニルヂオフェンー2-カルポン酸メヂル(6.3g)、4N水酸化リヂウム溶液(25

25 mL)、メタノール(50mL)およびテトラヒドロフラン(50mL)の混合溶液を玄温で終夜攪拌した。反応溶液を澱紡後、6N塩酸を加え浴液を酸性とし、析出した結晶を適取することにより、標題化合物(5.2g)を白色結晶として得た。

૧) 5-クロロー4-フェニルチオフェンー2-カルボニルアジド

PCT/JP02/13059

実施例 1 - 3のe)で得られた5-クロロ-4-フェニルチオフェンー2-カルボン酸(1.2g)とトリエチルアミン(0.84mL)との酢酸エチル(10mL)溶液に室温でジフェニルホスホリルアジド(1.2mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、2mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、

5 有機層を飽和炭酸水索ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮することにより、標題化合物の組生成結晶を得た。これを精製せずに次の反応に用いた。

10 オフェンー2ーイル) 尿紫

実施例 1 - 3のf)で得られた5-クロロー4-フェニルチオフェンー2-カルボニルアジドのトルエン(10mL)溶液を130℃で1時間加熱遠流させた。反応液を放冷して、その半量(5mL)を1H-6 - ヒドラジノー1、3、4-トリメチルビラソロ[3、4-b]ビリジーにドラジノー1、3、4-トリスチルビラソロ[3、4-b]ビリジーにドラジノー1、3、4-トリスチルビラソロ[3、4-b]ビリジーに

として待た。

m. p. 232-234°C

(実施例1-4)

25 4-b] ヒリジンー6ーイル)アミノーN'ー [2-クロロー6-(3-クロロー4ーフルオロフェニル)ヒリジンー4ーイル] 涙袋

a) 4-(3-200-4-7)

ソ酪酸エチル

3ークロロー4ーフルオロアセトフェノン(200g)のテトラヒド

室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮した後、酢酸エチル (1L)を加え ロフラン (2L) 溶液に、氷冷下、20% ナトリウムエトキシドーエタ 硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮することにより、標題化合物の粗生成物(2 ルで抽出した後、1N塩酸、水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水 3 N塩酸 (1L)を氷冷下液下した。析出した固体を遮去し、酢酸エラ ノール溶液 (544mL) とシュウ酸ジエチル (172m上) を満下し、 4 g) を得た。

Ç

- ヒドロキシビリジンー4ーカルボン酸エチル 6- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -3-シアノ-2
- ō mL)を加え、100°Cの油浴下で終夜加熱提拌した。放冷後、析出 L)溶液に2ーシアノアセトアミド(82.8m)とピペリジン(34 ニル) ー 2 , 4-ジオキン酪酸エチル (2 6 8 . 4g) のエタノール (1 た標題化合物 (148.1g)を適取した。 実施例1-4のa)で得られた4- (3-クロロ-4-フルオロフェ
- 5 アンシソー4ー カラボン酸 6 – (3ークロロー4ーフルオロフェニル) ー2ーヒドロキシ

ニル) -3-シアノ-2-ヒドロキシビリジン-4-カルボン酸エチル (38.6g)を18N硫酸(1L)に加え、135℃の油浴下で52 **爽施例1ー4のb) で得られた6-(3-クロロー4-フルオロフ**

- 8 時間加熱提拌した。放冷後、セライト濾過し、過液を冷水(2L)に注 ぎ込んだ。折出した固体を選取し、水洗した後、50°Cで減圧乾燥する ことにより標題化合物 (29.7g)を得た。
- **ツソー4ーセラギソ殿** 2-クロロー6ー (3-クロロー4ーフルオロフェニル) ビリ
- 25 mL) に加え、115°Cの油浴下で終夜加熱提拌した。放冷後、反応液 **ニル)-2-ヒドロキシヒリジン-4-カルボン酸(29.7g)と塩** を氷水中に注ぎ、析出した固体を適取した。適取した固体をテトラヒド 化テトラメチルアンモニウム(12.2g)をオキシ塩化リン(207 契施例1-4のc)·で得られた6- (3-クロロ-4-フルオロフェ

ロフラン (500mL) に溶解し、4N水酸化リチウム溶液 (60mL) ることにより、標題化合物 (28.18)を得た。 酸エチルとテトラヒドロフランとメタノールに溶解し、活性炭で処理す 2 N塩酸を加え酸性にし、析出した固体を適取した。この粗生成物を酢 と水(40mL)を加え、室温で終夜規拌した。反応液を濃縮した後、

ジンー4ーカラボン酸アジド е) 2-クロロー6-(3-クロロー4-フルオロフェニル)ビリ Ś

<u>.</u> ホルム (400mL) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (21mL). 水で沿浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮することにより標題化合 液を濃縮した後、水を加え、イソプロピルエーテルで抽出し、飽和食塩 とトリエチルアミン フルオロフェニル) ヒリジンー4ーカルボン酸(28.1g)のクロロ 実施例1-4のd)で得られた2-クロロー6- (3-クロロ-4-(33mL)を滴下し、 室温で終夜提拌した。 反応

物 (26.11g)を得た。

- 15 8 のトルエン (100mL) 溶液を120°Cの油浴下で1時間加熱提拌し フルオロフェニル) ビリジンー4ーカルボン酸アジド (26.03g) 6ー (3ークロロー4ーフルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿染 [3, 4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー f) 実施例1-4のe)で得られた2-クロロー6- (3-クロロ-4-N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ
- 25 カラムクロマトグラフィーで精製し、得られた結晶を酢酸エチルでスラ フラン (500mL) 溶液に氷冷下滴下し、窒温で終夜攪拌した。反応 チルヒラゾロ [3, 4-6] ヒリジン (18.34g) のテトラヒドロ 液を濃縮した後、酢酸エチルーn-ヘキサン系溶媒を用いてシリカゲル た。抜冷し、1H-6-ヒドラジノ-4-イソプロビル-1,3-ジメ リー洗浄することにより標題化合物(13.4g)を白色結晶として得

m. p. 235-238°C

リジンー4ーイル) フェニル] 尿紫 4-b] ビリジンー6-イル) アミノ] -N' -[3-クロロー5-(ヒ

- 3-クロロー5-メトキシ安息香酸
- ಠ S ろ取し、13%メタノール水溶液で洗浄し、60°Cで減圧乾燥すること アミド (HMPA) (500mL)溶液にナトリウムメトキシド (44. により標題化合物 (10.48)を得た。 に、反応被を加え、機堪酸で酸性にして一晩放置した。折出した結晶を 6.1g)をさらに加え、155°Cで24時間機律した。10Lの氷水 2 g)を加え、120℃で24時間姫拌した。ナトリウムメトキシド(2 5 - ジクロロ安息番酸 (51.0g) のヘキサメチルリン酸トリ
- 3ークロロー5ーメトキシ安息番酸メチル

濃楠し、残癌を酢酸エチル (350mL) に溶解して、飽和炭酸水素ナ 0.39g)のメタノール(415mL)溶液に米冷下で塩化アセチル **爽施例1-5のa)で得られた3-クロロ-5-メトキシ安息呑酸(1**

- 5 激縮することにより棕櫚化合物 (9·52g)を結晶として得た。 トリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、 (21mL)を30分かけて滴下し、氷冷下で一晩規幹した。反応液を
- c) 3-クロロー5ーヒドロキシ安息香酸メチル
- 25 8 酸マグネシウムで乾燥し、濃縮することにより、標題化合物(2.98 で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫 で1日提拌した。この溶液を氷水に加え、クロロホルム (400mL) 化ホウ索(1mo1)のジクロロメタン溶液(55mL)を加え、室温 チル (9·52g) のジクロロメタン (50mL) 溶液に米冷下で三奥 g) を結晶として得た 契施例1-5のb)で得られた3-クロロ-5-メトキシ安息番酸メ
- 3ークロロー5ートリフルオロメタンスルホニルオキシ安息香

実施例1-5のc)で得られた3-クロロ-5-ヒドロキシ安息香酸 ន

> S 水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して残渣を得た。この残渣を酢酸エチ 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無 で精製することにより標題化合物 (1.11g)を得た ルーnーへキサン系溶媒を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィー 解した後、トルエンで共**游した。残**渣を酢酸エチルで溶解して水、2N た。反応液に氷を加え、過剰の無水トリフルオロメタンスルホン酸を分 フルオロメタンスルホン酸(1.60mL)を加え、室温で一晩放躍し メチル(800mg)のピリジン(16mL)溶液に、米冷下無水トリ

- 3ークロロー5ー (ヒリジンー4ーイル) 安息香酸メチル
- 5 ಠ セン植のメチワン結体(85mg)を加え、80°Cで一碗加燃焼砕した。 フィー精製することにより標題化合物(333mg)を結晶として得た。 **徹をクロロホルムーメタノール系溶媒でフラッシュカラムクロマトグラ** 洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して残渣を得た。この残 反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で ウム(2・20g)、塩化パラジウムピスジフェニルホスフィノフェロ メチルー1,3,2ージオキサポロラン(778mg)、リン酸三カリ スルホニルオキシ安息香酸メチル (1.11g)の1,4-ジオキサン (20mL)裕浚に、2-(4-ピリジル)-4, 4, 5, 5-デトラ 奥施例1-5のd)で得られた3-クロロー5-トリフルオロメタン
- . 20 **東插例1−5のe)で得られた3−クロロー5−(パンジンー4−** f) 3-クロロ-5- (ヒリジン-4-イル) 安息香酸
- 25 加え、エーテルで洗浄した。水圀を氷冷下、2N塩酸(2.6mL)で 水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮することにより標題化合物 (2 2 5 m 中和して、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無 mL)を加え、室温で2時間抵拌した。反応液を濃縮して、残液に水を ドロフラン (3 mL) の溶液に、4 N水酸化ナトリウム水溶液 (1.3 ル) 安息香酸メチル (3 2 1 m g) のメタノール (3 m L) とテトラヒ の)を結晶として得た
- 3ークロロー5ー (ビリジンー4ーイル) 安息替酸アジド

VAO 03/021826

ニルホスホリルアジド (0.24mL) およびトリエチルアミン (0. ル)安息香酸(2 1 9 m g)のジクロロメタン懸濁液に、氷冷下ジフェ 17 mL)を加え、室温で一晩煅拌した。反応液をそのまま酢酸エチル **実施例1-5のf)で得られた3-クロロ-5-(ピリジン-4-4**

特製することにより標題化合物 (195mg)を結晶として得た。: ーローヘギサン系溶媒を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーで

5 - (ビリジン・4-イル)フェニル] 尿紫 [3, 4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [3ークロロー N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ

ō の油浴下で1時間提拌する。この反応液を放冷し、氷冷下、1H-6-ヒドラジノー4ーイソプロビルー1,3ージメチルピラゾロ[3,4ー b] ヒリジン (76mg) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液に加え、 ル)安息香酸アジド(90mg)のトルエン(3mL)溶液を120℃ 実施例1-5のg)で得られた3-クロロ-5-(ピリジン-4-イ

15 超温で4時間提拌した。反応液を澱粕し残渣に酢酸エチル(10mL) を結晶として得た。 ルで洗浄し、70°Cで減圧乾燥することにより標題化合物 (107mg) を加え1時間加熱遠流して放冷した。得られた結晶をろ取し、酢酸エチ

m. p. 219-228°C

20 (実施例1-6から1-367)

方弦またはその一部を修飾した方法によって、実施例1-6~1-36 7の化合物を得ることができる。得られる化合物を表1乃至表37に示 実施例1-1から実施例1-5に記載の合成方法およびそれに準ずる

25

| _ | _ | | , | | | | | | | | |
|-----------------|-------------------|--|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------|-------------------------|
| 1-10 | 1-9 | 1-8 | 1-7 | 1-6 | 1-5 | 4 | చ | 1-2 | 1-1 | 実施例 | |
| Ме | X e | Me | Мө | Ме | Μe | X e | Μe | Me | Me | ᅍ |] |
| Μe | Me | Me | Me | MΘ | X e | X e | Me | Me | Me | R2 | PLN |
| l-Pro | Me | i-Pro | Me | i-Pro | i-Pro | l-Pro | Me | Me | i-Pro | 70 | N N N |
| ェ | Ξ | Ŧ | ェ | ェ | Ŧ | ≖ . | I | I | Ι | 72 | |
| ż | 구 기구 | 보. | - NH - | Ž. | Ż. | 보 기 | Ž | -N N | Ļ ₹ | × | × X |
| Ή. Ž | -HN- | -HR- | -HN- | - NH | -HR- | Ż Ż | Ž | 부 | ¥ | ~ | R ⁴ χ y z |
| ģ | -ÇO- | -co- | -00- | -60 | ĊĢ- | -co- | -co- | Ċ | -co- | Z | ¥ |
| -NH- | 보 | -NH- | N N N | -NH- | -NH- | -NH- | -NH- | -NH- | -NH- | ₹; | |
| Carron Carron | Ta Co | \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\ | L _N D _P | La Co | Q Cy | | | S Mo | | -(A)(R5 | A R ⁵ |
| 192.3- 195.6 | · 227.8- 230.4 | 229.0- 231.0 | 233.5- 239.5 | 217.5- 218.2 | 219.0- 227.5 | 235.0- 238.0 | 232.4- 233.7 | 228.0- 231.5 | 185.0- 186.0 | m.p. | |

贵-2

WO 03/051876

PCT/JP02/13059

装一3

実施例

짇

짆

70

잗

×

٤

-ARR

∄. •

1-21

Σ

Χe

-Pro

I

ż

¥

ç

¥

アモルファス

1-22

MΘ

<u>₹</u>

Μe

I

÷ N H

ż

-CO--NH-

238.3-239.2

| | | | | | , | _ | | | _ | | | | |
|----------|----------------|--------|----------|-----------------|--|----------------|--------------------------|-----------------|---|---------------------|-------|-------------|------------|
| 1-20 | 1-19 | 1-18 | 1-17 | 1-16 | 1-15 | 1-14 | 1-13 | 1-12 | 1-11 | 突施例 | | | |
| Me | Ме | Me | Me | Me | Me · | Μě | Μe | Μe | ·Ме | RI | | | |
| Me | X _e | Мө | ₹ | M _e | MΘ | Me | Me | M _e | Me | R2 | ม ∕⊻ | Z. | ~ # |
| Ме | i-Pro | Ме | I-Pro | i-Pro | Χe | i-Pro | Μe | I-Pro | Me | 낁 | ~1 N | | <u>~</u> ₹ |
| н | н | . н | Ξ | Ţ | I | Ξ | I | Ξ | н | R4 | / |)— (| |
| - 보고 | -NH- | -NH- | -NH- | Ž. | ż | ż | 불 | - NH- | -HN- | × | Ĩ | | χ |
| - 시프 | -NH- | -HN- | -NH- | ¥. | -NH- | Ż. | -NH- | -NH- | -NH- | Υ | х ү z | | |
| -co- | -00- | -00- | -00- | -0- | -co- | ç | -ço- | -00- | -00- | 7 | W | | |
| -H NH | -NH- | -HN- | -NH- | -NH- | 7 7 7 | Å. | Ή̈́ | -NH- | -NH- | * | 1 | \ | |
| | | | | | | \(\bar{b}\) OH | Ľ <mark>γ-</mark> Q−αн . | Ta Cor. | \langle N \rangle \ra | -(A) ^{-R5} | A R6 | \ \ ! | |
| PEBJPZ | アモルファス | アモルファス | アモルファス | 230.0- 231.3 | 230.0- 231.3 | PEBJPZ | PE#772 | 250.0- 251.5 | 255.5- 256.1 | m.p. | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |

107

ī08

1-30

ĭ e

ĕ

i-Pro

Ŧ

¥

¥

-CO- -NH-

212.7-215.0

1-29

Χe

Χe

ĕ

I

ż

보

ç

ż ż

PEBJPZ

1-28

Μ

×Θ

I-Pro

I

Į.

¥

ç

¥

213.4-215.1

1-27

Μe

Μe

Μe

I

¥

ż

ç

¥

262.8-263.8

1-26 1-25

Me Me ΜĐ Me

Me

I-Pro

x

¥ -HN-

¥.

ç င့်

ż

<u>⊀</u> × Χe

Χe

I x ×

¥.

ż ¥ ¥.

229.3-231.7 192.3-193.9 249.5-250.8 252.3-253.9

1-24 1-23

I-Pro

¥

¥

င္ပံ

Μe

¥

¥

ģ

與協例

贵一5

| ALCHIA LLCHIA |
|------------------|
| 212.2- 216.4 |
| 225.0- 227.7 |
| 185.4- 189.7 |
| 252.0- 256.5 |
| 197.5- |
| 228.0- 230.2 |
| 206.9- 209.0 |
| 247.9- 249.2 |
| m.p. |
| ſ |

Χe

l-Pro

I

ż

÷ Ż

¢ ç

¥

211.2-214.3

×Θ

Μe

I

₩.

¥

င္ပံ

Ż Ł

PENOPL

쟎

20

70

٤

P R

m.p.

Ϋ́

I-Pro

I

¥

÷ ¥

ço-

¥

235.8-239.4

Χe

Χe

I

¥

-NH-

ç

-NH-

256.8-260.9

Χe

. ₹

I

-NH-

-NH-

-CO- -NH-

223.0-225.2

×θ

I-Pro

I

-NH

ż ż

-CO- -NH-

205.5-209.0

1-40

1-39

1-38 1-37 1-36

1-35

1-34

1-32

-31

1-33

1-49

ĕ

Μe

Μe

I

-NH-

-NH-

ço-

¥

No.

237.6-

1-50

Μe

I-Pro

ェ

-HH-

¥

င္ပံဝှ

1-48

ĕ

¥e

Μe

I

-NH- -NH- -CO- -NH-

277.7-282.2

X

I-Pro

I

+ N H

-NH- -CO- -NH-

PEDJIL

ğ

VO 03/051876

费-6

奥施쮤 1-54 1-53 1-52 1-51 1-57 1-56 1-55 1-60 1-59 1-58 Mθ Μe . **∑** Χe ×Θ 찟 Me Me X e Μe N_O Χe X e X e X e MΘ Χe Χe Ν ¥ € 忍 I-Pro H I-Pro 1-Pro I-Pro i-Pro H ¥φ Χe Μe Μe Μe ফু I Ξ ェ I Ξ I I ₹ × I ¥ ż ¥ -NH-¥ -HN--NH-~x----z-----¥ -NH--NH--NH-¥ -H-÷NH-¥ ż -00-င္ပံ ç çọ ç င္ပံ င်ဝှ င် -CO- NH--CO- -NH--NH-¥ ¥ -NH-¥ ¥ ¥ ¥ ٤ -ALR 214.4-216.4 196.3-200.0 .232.8-235.9 PEBOOR 236.1-237.3 198.0-201.3 231.5-235.8 m.p. 194.0-195.5 193.5-196.0 195.1-196.9

| | 1-69 | 1-68 | 1-67 | 1-66 | 1-65 | 1-64 | 1-63 | 1-62 | 1-61 | 奥 施例 | |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|--------------------|-----------------------------------|
| | X o | Me | Me | Ме | Me | Me | Ме | Ме | Me | Rı | |
| | X _e | X o | X _e | Me | Me | Ме | Me | Ме | Ме | R2 | R ₁ N N R ₂ |
| | X e | i-Pro | Me | i-Pro | M ₀ | i-Pro | Μe | i-Pro | Me | 72 | Z 72 |
| Ì | Ξ | I | I | I. | Ŧ | Ξ | I | I | н | 70 | |
| | 볼 | -KH- | -NH- | Ż | 고 본 | -NH- | Ž Ž | -NH- | -NH- | × | × 72 |
| | Ž | -NH- | -NH- | Ż Ż | Ž Ž | Ϋ́ | -H. | -NH- | -NH- | ~ | y z |
| | ç | -co- | ĊĢ | ģ | ĊĢ | -co- | -co- | -co- | -co- | 7 | |
| | -NH- | -NH- | -NH- | 불 . | -Z -Z -Z | -NH- | -NH- | -NH- | -NH- | 8 | > |
| | | | | | | | | | | -(A) ^{R5} | R ₅ |
| | 209.2- 211.2 | 208.5- 212.0 | 213.1- 215.1 | 212.0- 216.5 | 222.0- 224.6 | 225.8- 227.9 | 236.8- 238.1 | 216.0- 218.2 | 224.4- | m.p. | |

PCT/JP02/13089

112

=

英語图

70

72

PCT/JP02/13059

VVO 03/051876

| R | 1 - | - | | | | 0 | 0 | 0 | | 1 0 | Φ | 0 | | 7 Z | ı |
|--|-------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|--------------------|--|----------------|-----------------|--------------------|-----------------|-------------|-------|-----|
| R ² X Y Z W -(D) ⁻ R ³ m.p. H -NH+ -NH+ -CO -NH+ -(D) ⁻ NH+ -(D | | ; | Μe | l-Pro | ₹ | l-Pro | Мө | l-Pro | <u>Χ</u> | i-Pro | Me | i-Pro | R3 | N N | |
| 大 | | | Ξ | I | I | I | Ι | Ι | I | I | I | н | 72 | 1 1 | |
| R2 R3 R3 R4 R4 R5 R4 R5 R5 R5 R5 | ż | | ž | Ż. | Ņ. | Į. | -NH- | -NH- | - NH- | 井 | -HN- | Ž Ž | × | X × × | |
| R2 R3 R3 R4 R4 R5 R4 R5 R5 R5 R5 | -N.T. | | -HN- | -NH- | -\ X Y | -KH | - N T | -NH- | -NH- | Ž. | -HN- | Ž. | ~ | Y Y | 8-8 |
| R ³ | ç | 3 | -co- | -ço | çò | -60- | -co- | -co- | -co- | ç | -co- | ç | 7 | | " |
| R ⁵ m.p. (1-8) Me Me Me I-Pro H H H H H H H H H H H H H H H H H H H | Ż | | -NH- | Ž, | -NH- | Ť Ž | -HN- | -NH- | -Ņ. | ¥ ¥ | ᅶ | | 8 | | |
| R2 R3 R4 R1 R2 R3 R4 R3 R4 R4 R4 R4 R5 R4 R4 R5 R4 R5 R4 R5 R5 R4 R5 | (| \Diamond | N C N | N N N N N N N N N N N N N N N N N N N | | | | ************************************** | Q ² | Q, | | | -AXR | | |
| R ¹ R ² R ³ R ² R ³ R ³ R ⁴ R ³ R ⁴ | 212.9 | 209.2- | 224.0- 230.0 | 207.9- 209.9 | 248.7- 250.7 | 189.2- 191.5 | ያ ር ዓን ያ | 213.0- 215.5 | ጀ ተመን ኢ | 197.8- 199.4 | 250.6- 254.0 | 212.0- 215.3 | m.p. | | |
| RI R | Щ. | !_ | | Е | · · · · · · · · · · · · · · · · · · · | | | | | | • | | | | |
| R2 R3 R4 Me Me H H H H H H H H H H H H H H H H H | | | | - | | | | | | | | | | | |
| R2 R3 R4 | | <u> </u> | 1-89 | 1-88 | 1-87 | 1-86 | 1-85 | 1-84 | | 1-83 | 1-82 | 1-81 | 実施例 | · | |
| Me Pro Me Pro Pro Me Pro Me Pro Me Pro Me R2 R2 R3 < | | . 1-90 | | ļ | | | | | | | | | | · | |
| | | . 1-90 Ma | X _e | X o | X 0 . | <u>X</u> | Me | Μe | | X e | X _e | ·Me | يع | | |
| N | | . 1-90 Me Me | Me Me | Me Me | M _o | Me Me | Ме Ме | Me Me | | Me Me | Me Me | . Me | R1 R2 | | |
| N | | . 1-90 Me Me Me | Me Me I-Pro | Me Me | Me I-Pro | Ме Ме Н | Me Me I-Pro | Me Me i-Pro | | Me Me H | Me Me I-Pro | .We Me Me | Rı Ra Rı | | |
| | | 1-90 Me Me H | Me Me I-Pro H | Me Me H | Me Me I-Pro H -NH- | Me Me H: -NH- | Me Me I-Pro H -NH- | Me Me i-Pro H | | Me Me H -NH- | Me Me I-Pro H -NH- | Me Me H -NH- | R1 R2 R3 R4 | N N | |

ç

¥

アモルファス

ç

Ļ Ļ

PEB772

CO-NH-

アモルファス

ç

¥

226.5-227.9

င္ပဲ

Ż.

210.2-

CO- NH-

226.5-231.5

€

a.p.

= 14

-00-

¥

PEB772

-CO- -NH-

PEB772

ç

¥

211.0-

-CO-NH-

アモルファス

1-80

Σe

Μe

113

1-79

×e

Χe

1-78

Χe

<u>×</u>

1-77

ĭe

<u>×</u>

1-76

Μe

Ϋ́

1-75

Me

×θ

1-73

Χe

Σ

1-72

<u>×</u>

Z o

1-71

Me

×Θ

1-70

Me

X e

1-74

Μe

Μe

PCT/JP02/13059

突施例

δ

ਲ੍ਹ

장

잔

\$

D R

т.р.

1-91

Χe

ĭ €

Μe

H -NH- -NH- -CO- -NH-

1-92

Mθ

MΘ

i-Pro

I

-NH- -NH- -CO-

¥

221.2-224.3 184.1-185.9

Χe

Me

Ι

Ż. Ä

PEBJPZ

Μe Μe

¥

-HR-¥

-co-.ငု

ż ¥

PEAZAX

| | | | | | | | | | | ٠ | | | |
|-----|-----------------|-----------------|---|-----------------|--------|-----------|---------------------------------------|-----------------|-----------------|-------------|---------------------|------------------|-------------------|
| 1 | 1-110 | 1-109 | 1-108 | 1-107 | 1-106 | 1-105 | 1-104 | 1-103 | 1-102 | 1-101 | 安施例 | | |
| | 10 Ме | 09 Me | 08 Me | 07 Me. | 06 Me | 05 Me | 04 Me | 03 Me | 02 Me | 01 Me | 5例 R1 | | |
| | Ме | Me | Me | M _e | X e | X e | . <u>X</u> | X o | X e | ₹ 0 | 72 | R. W. | ~ ⁷² . |
| | Мө | Me | i-Pro | Me | X o | l-Pro | i-Pro | MΘ | i-Pro | <u>×</u> | R3 | | |
| | . т | Ξ | π | エ | Ξ | I | Ξ | Ι | Ξ | I | 7 | | ⁄—ଅ ` |
| | -HN- | -XX | 부 . | 축 | 볼 | 幸 | ¥ | 弄 | 幸 | 幸 | × | Ý | ₹ |
| 116 | -HN- | -NH- | - N T | Ż | 본 | NH. | -H- | ÄH- | ¥ | - N N | ~ | х | |
| 5 | -со- | -со- | -co- | -ço- | -co- | -co- | -co- | -co- | çọ | -co- | 2 | Z W | • |
| | -HN- | -HN- | -NH- | -HN- | -NH- | -N -N | -NH- | -NH- | ÷ × | -HN- | ٤ | | |
| | | | Q - Z - Z - Z - Z - Z - Z - Z - Z - Z - | 2 - Z - D | | 0 × × × × | , , , , , , , , , , , , , , , , , , , | | N C No | Ω-√ | -(A).R ⁵ | A R ⁵ | |
| | 237.0- 244.0 | 209.5- 216.0 | 179.5- 179.8 | 199.8- 200.1 | PEMJyl | PEBOPZ | 211.2- 214.5 | 213.8- 217.1 | 206.0- 207.0 | タモルファス | m.p. | | |
| | | | | | | | | | | | | | |

1-97

Me Me I-Pro H -NH- -NH- -CO-

¥

231.0-235.0

1-96 1-95 1-94 1-93

X₀

Me Me χ

Xe

H -NH- -NH- -CO-

¥ ż

229.8-231.8 239.8-242.9

Μe Me

I-Pro H -NH- -NH- -CO-

1-100

Μe

X 0

I-Pro

H -NH- -NH- -CO- -NH-

アモルファス

115

1-99

₹

ΧĐ

Me

H -NH- -NH- -CO-

¥

ያ**ቲ**አንኦአ

1-98

Me Me I-Pro H -NH- -NH- -CO-

¥

PEBJPX

PCT/JP02/13059

WO 03/051876

WO 03/051876

PCT/JP02/13059

| -119 | -118 | -117 | -116 | -115 | -114 | -113 | -112 | -1-1-1 | 移纫 | | VO 03/051876 |
|--------|--------|-------------|--------|---------|--------------|--|-----------------|-----------------|---|-------------------------|----------------|
| Me | Μe | X o | Me. | Me | Me | Мө | ∑ 0 . | M e | 찟 | | 1876 |
| X e | Ψ | Ϋ́ | Μ. | Me | Ме | Me | Mθ | Me | 짆 | RI VI PI | |
| l-Pro | 1-Pro | 1-Pro | Mė | l-Pro | l-Pro | Ме | Мө | i-Pro | R3 | \ | |
| Ŧ | π | Ŧ | I | I | Ŧ | . I | Ţ | Ξ | R. | × - × | |
| 부 | Ż Ż | -XX- | -NH- | -NH- | -NH- | 芋 | -NH- | Ż | × | X R | 17/II |
| -HN- | -NH- | -HN- | -NH- | -HN- | Z. | Z Z | -NH- | -24- | ⊀ | R ⁴ X у z | 安 - 1 |
| -co- | -co- | -co- | -co- | -00- | -co- | -co- | -co- | -co- | Z | | N |
| -NH- | -NH- | -HN- | -NH- | -NH- | -NH- | Ł. | NH- | -NH- | ٤ | ¥ . | |
| M M M | G. W. | om A Market | Q Z OB | OMe OMe | 2-2-7 | 2-Z-7-7-7-7-7-7-7-7-7-7-7-7-7-7-7-7-7-7- | | | $-(\mathbb{A})_{\mathbb{R}^{6}}^{\mathbb{R}^{5}}$ | A R ⁵ | PCT/JP02/13089 |
| • | • | 193- 198 | • | • | 140-` 149 | PEB772 | 204.6- 208.5 | 212.7- 215.5 | m.p. | |] % |
| | | | | • | | | | | | | |

| 1-130 | 1-129 | 1-128 | 1-127 | 1-126 | 1-125 | 1-124 | 1-123 | 1-122 | 1-121 | 実施例 | | |
|-------------|---------------------------------|-----------------------|--------|-------------|-----------|-----------|-------|-----------|-------|----------------------|------------------|-----|
| Me | Me | Мө | Me | Me | Mθ | Me | Mθ | Me | Ме | 20 | | |
| Me | Me | Me | Ме | . Me | Ме | Me | Me | Me | Me | R ³ | , z | |
| i-Pro | i-Pro | i-Pro | l-Pro | i-Pro | i-Pro | l-Pro | I-Pro | i-Pro | i-Pro | R³ | R N N | |
| Ξ | Ξ | I | Ι | Ξ | I | Ŧ | Ξ | Ξ | Ξ | 짇 | Z | |
| 노 기구 | -NH- | Ϋ́ | Ϋ́ | -NH- | -N.H. | Ż Ż | 호 | ₽ Ä | 후 | × | X R | |
| ż | -NH- | -NH- | Ä F | -HN- | -H- | Ϋ́ | ż | + NH | Ä | ~ | Y | 贵—1 |
| -co- | -ço- | çò | çọ | -ĊĢ | ĊĢ- | ç | ç | ç | -co- | 7 |] : 2 | ω |
| -ZH | -Z-X | ¥ | 눆 | -HN- | | -NH- | -NH- | -NH- | ¥ | ¥ | ¥ | |
| CI SO-NHIMO | SO ₂ NH ₂ | CI SO ₂ Ma | C SOMO | CI -SMe | S HN - No | B CO COME | 2 2 | TY OLONGO | S Owo | -(A)C _R 6 | A R ⁵ | |
| · | | PEMITA | 193- | 228- 231 | , | • | ı | | , | m.p. | | |

1-120 Me Me 1-Pro H -NH- -NH- -CO- -NH-

表一14

PCT/JP02/13059

| | -N(Ma) ₂ | SO ₂ NIHM ₀ | SO ₂ Me | SOMe | N(Ma) ₂ | \sim | N(Mo)2 | *(owl)n*Os | ጜጜ | | |
|--------------|---------------------|-----------------------------------|------------------------|----------------|--------------------|--------|---------|--------------|-------------|-------------------------|------|
| | • | | | ' | • | , , | 239 | • | m.p. | | |
| | | | | | | | | · | | | |
| 1-149 | 1-148 | 1-147 | 1-146 | 1-145 | 1-144 | 1-143 | 1-142 | 1-141 | 卖施 例 | | · |
| Me | X 0 | Μe | Χe | Me | Μe | X e | Мө | эΜ | ᅍ | | |
| Μe | X e | Me | X ₀ | X _e | <u>X</u> 0 | Š. | X e | X e | R2 | RI W RI | |
| i-Pro | l-Pro | l-Pro | l-Pro | i-Pro | i-Pro | I-Pro | i-Pro | l-Pro | 징 | >= (| |
| Ξ | Ξ | × | н | Ι | Ξ | н | Ħ | I | Σ | z Z | |
| -HN- | -N.H. | Ä. | -NH- | -NH- | -HN- | -NH- | NH- | -NH- -NH- | × | × R ₂ | |
| Ż Ż | ż | Ż Ż | -NH- | -HN- | -N.H. | -NH- | -HN- | | ~ | д ⁴ х у z | 表-15 |
| -co- | -00- | -co- | -co- | -co- | -co- | -co- | -co- | -co- | 7 | | 5 |
| ż | -NH- | -NH- | -NH- | Ž H | Ť. | Ä | ¥ | ¥ | ٤ | W | |
| S CI N(Mod)2 | S- ON Nove)2 | S SOZNIMOS | B SO ₂ NHMo | B CI SO ANH | so,ms | S SOME | ST SAME | Nama)2 | -A) R. | A R ⁵ | |
| | | ١. | | ,ı | ' | ' | | <u> </u> | э, р. | | |

1-139 1-138

Α̈́

I

-N.H.

¥

ç

i-Pro I-Pro

I

-HN-

ç ço ço-

¥.

1-140

Χe

1-Pro

-NH- -NH- -CO- -NH-

1-136

X O Μe

I

-NH-

1-137

1-Pro 1-Pro i-Pro 1-Pro

I

Ż.

Ä ¥.

-NH ż 1-134

I

÷ NH-

Ϋ́

င္ပံ

Ä.

1-135

ΜĐ Μe

Μe Χe

I

-NH-

-CO-NH-

1-133

Μe

i-Pro

I

-NH-

ç

¥

1-132

Me

Me

1-Pro

I

-HN-

ç

突施例

쿈

짆

징

짇

٤

1-131

Μe

Μe

1-Pro

I

-NH- -NH- -CO-

-NH-

1-150 Μe

Me | 1-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | C

喪-16

| 1-160 | 1-159 | 1-158 | 1-157 | 1-156 | 1-155 | 1-154 | 1-153 | 1-152 | 1-151 | 实施例 | |
|---------------------|-------------------|---|--------------------------|----------------|---------|--------------------|-------------|-------|---|---------------------|------------------|
| Me | Me | Me | Χe | Me | Me | Me | Me | ΜĐ | Мө | R1 | |
| X e | Me | Me | MΘ | Ме | Me | Ме | Ме | Me | Me | R2 | R. R. |
| I-Pro | I-Pro | i-Pro | l-Pro | i-Pro | i-Pro | i-Pro | l-Pro | l-Pro | i-Pro | 72 | R2 |
| I | I | Ξ | エ | I | I | н | I | I | I | ₽. | _ z |
| -NH- | -H- | -NH- | 보 | N N N | 휴 | - 7 X H | ż | 축 | · NH- | × | X Z |
| -NH- | ¥ | ¥ | - N N | ¥ ¥ | 후 | ¥ | Ż Ż | -NH- | Ť Ž | ~ | χ γ z |
| -co- | -co- | Ģ | çọ | Ġ | çọ | çò | ç | ç | ģ | 2 | |
| Ž Ž | ¥ | ż | 봊 | Ž Ž | Ż Ŧ | Ž Ž | - N H | Ä | ᅺ | ٤ | E . |
| G N O SONICH 22 PN2 | SOJUPNIE SOJUPNIE | CI N SO ₂ NH(CH ₂) ₂ Ph | CI SO ₂ AHFIN | O NH((CH3)2Ph) | G North | a N Colony Ph | G V OF | | a v v v v v v v v v v v v v v v v v v v | -(A) ^R s | A R ⁵ |
| • | | | | | • | | | 1 | ' | j. Đ | |
| | | _ | | | | | - | | | | |

| | L |
|----|---|
| | ſ |
| | ŀ |
| | 1 |
| | Ļ |
| | ı |
| _ | L |
| 22 | 1 |
| | 1 |
| | ı |
| | ١ |
| | ŀ |
| | 1 |
| | ì |
| | ١ |
| | ١ |
| | ı |
| | 1 |
| | 1 |

| R R R R R X Y Z W A R R R R R R R R R | | | | | | | | - | - ; | No. | |
|---|-------|------------------|-------|----------------|---------------------------------------|-------------|---------------------------------------|--------|---------------------------------------|----------------------|-------|
| R1 R2 R3 R4 X Y Z W A R6 R6 R6 R6 R6 R6 R6 R6 R6 | 1-169 | 1-168 | 1-167 | 1 -166 | 1-165 | 1 -164 | 1 -163 | 1 -162 | 1-161 | 実施例 | · |
| R1 R3 R4 X Y Z W — A R6 M8 H -NHNHCONH- CONH- CO- | Me | Me | X o | e _W | θМ | Мө | Μe | Мө | Me | R1 | |
| R3 R4 X Y Z W —— R5 Me H -NHNHCONH- CONH- CO | Me | Me | Xe | | Me | Ме | Me | Χe | вМ | R² | * * . |
| R ⁴ X Y Z W -\(\text{A}\) R ⁵ R ⁵ R ⁶ R ⁵ R ⁶ R ⁶ | i-Pro | Me | Me | 1-Pro | θМ | l-Pro | M _O | i-Pro | X e | Ra | R. |
| -NHCONH CONH CONH- | × | Ξ | Ĭ | H | I | Ŧ | Ι | ı | I | R4 | z |
| ONH- ONH | ż | -NH- | -HN- | -NH- | -ZH- | -N.H- | -NH- | -NH- | -NH- | × | X R |
| ONH- ONH | - Ā | -HN- | -NH- | -NH- | -NH- | -NH- | -NH- | -HN- | -NH- | ٧ | Y |
| -NHNHNHNHNHNHNHNH- | | -co- | -co- | ÇĢ | -co- | -co- | -00- | -00- | -co- | 2 | Z - |
| Re R | | - , - | | ż | Ž Ž | Ž Ž | -NH | -Z-X- | -NH- | ٠ ٧٧ | W |
| m.p. 191-191-194-194-194-202 | | | F. 27 | 7 | 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 | | N N N N N N N N N N N N N N N N N N N | N N N | N N N N N N N N N N N N N N N N N N N | −(A)C _R 5 | |
| | , | ' | , | | 199- 202 | 179- 183 | | • | 191- 194 | m.p. | |

VVO 03/051876

PCT/JP02/13059

124

| N NHPh NH((CH ₂) ₂ Ph) | NHP) | NHOBO | NH(BBL) | NHW | o(cH ₂ PM | Z. | olchint. | opp. | OPh OPh | -(A) R m.p. | R.6 | R ⁵ | |
|--|------------|--------|-------------|-------------------|--|--------|----------|---------|---|-------------------|----------------|---------------------------|----------|
| | | -3-1 | <u> </u> | <u> </u> | | | · | · | | | yan T | | - |
| | 1 -190 | 1-189 | 1 -188 | 1 -187 | 1-186 | 1-185 | 1-184 | 1-183 | 1 -182 | 181-1 | 実施例 | | |
| | Μe | Š 0 | χ e | Μe | Me | X e | <u>×</u> | Me | X e | Me | R1 | | 1 |
| | Me | Χe | X e | X e | X o | Μe | X e | Ме | Me | X _e | R ² | R. W. | 2 |
| | I-Pro | X e | l-Pro | ĭ e | ĭ o | Me | l-Pro | ×Θ | l-Pro | X _e | R ³ |) =(| Ì |
| | Ξ | Ξ. | Ι | 工 | I | Ξ | Η | I | I | = | H. | | 찐 |
| | -HN- | -HN- | - N T | -HN- | -NH- | -NH- | -H- | Ž Ž | -NH- | -HN- | × | X. | |
| | -NHNH- | -NHNH- | -NHNH- | -NH- | -NH- | -NH- | -NHNH- | -HN- | ÷ Ÿ | 井 | ~ | γ | 表一19 |
| | Ċ | -co- | -co- | -00- | -00- | -co- | -co- | -co- | çọ | -co- | 2 | R ⁴ Χ Υ Ζ W | 9 |
| | ż | ż | -NH- | -NH- | -NH- | -Z-T- | - NH | -NH- | ¥ | NH- CI | ٤ | Ä | |
| | CI N (IBu) | | C N O OME | CAN HAVE (CHY)ZPh | O THE PROPERTY OF THE PROPERTY | | | a HN No | CAN | CI N NH((CH3/2Ph) | -A'R's | A R ⁵ | |
| | Ŀ | ١. | | | | ' | | | ' | | Э. Б. | | |

1-174

Χe

Me

Me

I

Ż.

-NH- -CO-

-H-

1-179

Χe

Μe

Μe

I

ż

-NH- -CO-

Ż Ţ

1-180

Χe

MΘ

I-Pro

ェ

-NH- -NH- -CO- -NH-

123

1 -178

MΘ

Me

I-Pro

Ξ

-NH- -NH- -CO-

÷ H

1 -177

Μe

Me

Σe

I

-HN-

çọ

¥

1-176

X.

Me

1-Pro

Ξ

-NH- -NH- -CO-

¥

1 -175

Μo

Me

Χe

I

÷ N

보

ç

¥

1 -173

Χe

Μe

1-Pro

I

¥

-NH- -CO- -NH-

1 -172

Σe

¥ e

Me

I

-NH- -NH- -CO- -NH-

1-171

Μe

Χe

I-Pro

I

-NH- -NH- -CO-

봎

1 -170

Σ

Μe

Χe

H -NH- -NH- -CO-

-NH-

與脑翅 R1

R² R³ R⁴

×

~

Ν

٤

^X---- Y ---- X ---- W --

 \triangleright

表一18

PCT/JP02/13059

表-21

VAO 07/021826

| . | YN ONH Ne | ż | ç | 본 | Ż¥. | I | Me | Ме | X e | 1 -200 |
|--------|--|--------------------|------|---------------------------|--------|----|--------------------|----------------|----------------|--------|
| | CI N NH(CH ₂₎₂ Ph) | . . NH- | ço- | Ż. | -HA | I | Mθ | Š 0 | . X | 1-199 |
| I | CAN NHPh | -HN- | -ço | -NH- | -NH- | Ξ | Μe | <u>X</u> e | X 0 | 1 -198 |
| | \circ | -NH- | -00- | -NH- | -NH- | Ξ | Mθ | Χe | X e | 1 -197 |
| | _ _ | -NH- | -co- | -NH- | -HN- | I | o _u d-i | Μe | X e | 1-196 |
| 1 | • | -NH- | -co- | -HN- | -HN- | Ι | Мө | Me | X e | 1 -195 |
| | CI NHMe | -NH- | -co- | -HN- | -NH- | Ι | i-Pro | Me | M e | 1-194 |
| | CN O(CH))2Ph | -NH- | -00- | -NH- | -HN- | I | Χe | M _e | Me | 1-193 |
| l | Charles of the Charle | Ż H | -co- | -NH- | -HN- | I | Me | Me | Me | 1 -192 |
| i | O(IBI) | Ż. | -ċo- | -NH- | Ļ Ž | Ξ | Me | X e | . M | 1-191 |
| a b | -(A) ^{R5} _{R6} | 8 | 2 | ≺ | × | R⁴ | D _a | R ₂ | R ₁ | 突施例 |
| | A R ⁵ | | z w | R ⁴ X Y Z - | X R | | Z., | P. V. | • | • |
| | | | | | | | - 72 | 短. | | |

実施例 1-202 1-201 1-206 1-205 1-204 1-207 1-208 1-203 Me 1-209 Me Me Me I-Pro H -NH- -NH- -CO- -NH-Χe ĭ e Χe Me Μe <u>×</u> × Χe ₹ Me I-Pro Me I-Pro H -NH- -NH-Χ Μe 찟 Me | I-Pro | H X e Χe X e Χe 짆 Μe H -NH- -NH- -CO- -NH-Ξ Ξ ~ H -NH- -NH- -CO- -NH--NH- -NH- -CO- -NH--NH- -NH- -CO- -NH--NH- -NH--NH- -NH- -CO- -NH--NH- -NH- -CO- -NH--NH--CO- -NH--CO- -NH--CO-NH-S. NH ED O NE P TN ONH (CH)2Ph O NH S NH Ph (A) Э.Б.

126

| | S Q O NH((CH,),Ph) | ᅶ | Ċ | - N | Ż. | I | X. | X e | M ₀ | 1-220 |
|------|---------------------------------------|--------|------|--------|-------------|------------|----------|----------|----------------|-------|
| + | NH((CH))2Ph) | Ž Ž | ç | -NH- | -NH- | . T | I-Pro | X 0 | X _e | 1-219 |
| 1 | S NHPh | ¥ | -co- | -NH- | ż Ŧ | Ξ | Χ | <u>X</u> | Ϋ́ | 1-218 |
| 1 | S'N ONHPh | -NH- | -co- | -HN- | - <u>r</u> | I | 1-Pro | Me | Me | 1-217 |
| | NH(IBu) | -NH- | -co- | -HN- | - N N | Ŧ | Me. | Me | Μe | 1-216 |
| | NH(IBu) | ¥ ¥ | -co- | -NH- | - N | I | 1-Pro | Me | MΘ | 1-215 |
| Γ | S NHMB | ¥ | -co- | -HN- | - N T | I | X e | X e | ¥ e | 1-214 |
| | Ojch _{jj2} Ph | Ž Ž | ç | -NH- | -NH- | Ξ. | Мe | 3 | Š | 1-213 |
| ı | S O(CH ₂) ₂ Ph | ż | ç | 후 文 | -HN- | I | i-Pro | Μe | § o | 1-212 |
| 1 | S O OPh | 후 | Ģ | -N.H. | -NH- | ¥ | ₹ e | ξ | δ | 1-211 |
| m.p. | A) R _a ^R | ٤ | 2 | ٧. | × | χ. | 장 | 짆 | ~ | 安施例 |
| 1 | A R ⁵ | ¥ |] { | χ | X R | | \ | RI W RZ | | |

| 1-230 | 1-229 | 1-228 | 1-227 | 1-226 | 1-225 | 1-224 | 1-223 | 1-222 | 1-221 | 奥施例 | |
|---------|-----------|---------|-------------|----------|--------|----------|--|----------|----------------|--------------------------|------------------|
| Me | ме | X e | Χe | Мө | Me | Мө | Me | Χœ | <u>₹</u> | 짇 | |
| Me | Me | Μe | <u>s</u> | Me | Мө | Ме | Ме | Ме | Σ. | R2 | RI N R2 |
| Ме | i-Pro | Me | l-Pro | Ϋ́Θ | i-Pro | Me : | l-Pro | өМ | l-Pro | сЯ | Z 7-72 |
| Ξ | x | × | Ŧ | I | Ξ | Ξ | I | Ξ | I | ₽. | |
| -NH- | Ž Ž | ᅺ | -HZ | Ϋ́ Ϋ́ | -N-T- | -Z | -HN- | -HN- | -N -N -N | × | X |
| -NH- | -H- | -HN- | - Z F | ż | Ż Ż | ż | -NH- | -NH- | -NH- | Υ | χ |
| -co- | Ċ | -co- | -co- | -co- | Ċ | Ċ Ċ | -co- | -00- | -00- | 7 | Z W |
| Ť. | ż | -NH- | -NH- | -NH- | Ť Ž | -NH- | Ż. | -NH- | -NH- | ٧. | <u> </u> |
| FN COM. | N. C. OMB | YN HN O | YN HN O | O THE | OF OF | O TN O E | STATE OF THE PERSON OF THE PER | YN HN Me | | $-(A)\Gamma_{R}^{R^{5}}$ | A R ⁵ |
| | | • | , | PEBJzZ | PEBJ77 | | , | PEA772 | PEBJPZ | m.p. | |

PCT/JP02/13059

WO 03/051876

ᅍ 짆 73 72 . × ٤ D R

安瓿例

1-231

<u>₹</u>

Σe

I-Pro H -NH- -NH- -CO- -NH-

1-232

Μ

Σe

X e

H -NH- -NH- -CO- -NH-

N O(IBU)

| I-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | E - O(CH3aPh I-Pro H -NH- -NH- -CO-H -NH- -NH- -CO- -NH- TH- CO--NH- -NH- -CO- -NH--NH- -NH- -CO--NH- -NH- -CO--NH- -NH- -CO-¥ ¥ -NH-¥ NHM. YN ONHM. S. C. OP NO COPA

1-235

<u>₹</u>

X e

1-234

Μe

Χe

×φ

ェ

1-233

ĕ

ĕ

-NH- -NH- -CO- -NH-

1-240

×Θ

<u>₹</u>

X ⊕

1-238

Χe

Μe

<u>ه</u> ۲

I.

1-239

Νe

Χe

i-Pro

I

1-237

Μe

ĕ

I-Pro

I

1-236

ĕ

Χe

Μe

奥施阅 1-248 1-247 1-245 1-244 1-250 1-249 1-246 1-243 1-242 1-241 Me Μe Μe Μe Me Χe MΘ Me Me Me ∞. ×Θ Me I-Pro H -NH- -NH- -CO- -NH- CI Me Μe Μe Χe Me ĕ Μe Μe ₹<u>2</u> I-Pro l-Pro ĭ e i-Pro H Μe i-Pro H Μe ¥e Μe 징 I Ξ I H -NH- -NH- -CO- -NH-I I I 짇 -N F ¥ -NH- -NH- -CO- -NH- 37 O-N -NH- -NH- -CO--NH- -CO- -NH--NH- -NH- -CO- -NH--NH- -NH- -CO- -NH--NH- -NH- -CO--NH- -CO- -NH- 5 N O NH((CH2)2Ph) -NH- -CO--NH--NH-¥ ٤ NHPh ONHPh STATE OF THE STATE S NHP m.p.

23

130

PCT/JP02/13059

贵-25

| WO 03/051876 | |
|--------------|--|
| | |
| | |
| | |

PCT/JP02/13059

類節图 Ri

70

₽3

₹

٤

1-261 Me Me Me

Ξ

-NH- -NH- -CO- -NH-

1-263

Χe

ĭ

₹

I

¥

-NH- -CO- -NH-

1-262 Me Me I-Pro H -NH- -NH- -CO- -NH-

1-264 Me Me I-Pro

H -NH- -NH- -CO- -NH- 0

| 1-260 | 1-259 | 1-258 | 1-257 | 1-256 | 1-255 | 1-254 | 1-253 | 1-252 | 1-251 | 爽飾例 | |
|----------|--------|-------------|------------------------------|-------|--|---|----------------|----------------|--|---------|------------------|
| X 0 | X o | . X | <u>X</u> | Me | Me | Me | Mθ | <u>₹</u> | Š o | 70 | |
| <u>₹</u> | X 0 | X o | X e | Me | e W | Me | X _e | <u>₹</u> | M o | R2 | R N N R |
| i-Pro | Mθ | Me | i-Pro | θМ | l-Pro | Me | l-Pro | X e | X e | R3 | \ |
| ᇤ | Ŧ | I | Ξ | H | I | Ξ | Ŧ | I | I | R١ | × /- 7 |
| ξ | Ż | -NH- | -NH- | -NH- | -NH- | -NH- | ŤN+ | - 1 | -NH- | × | × |
| ¥ | 볼 | Ż Ŧ | Ž Ž | -NH- | - NH- | -H | Ϋ́ | Ļ. | -HN- | Υ | χ y z |
| -co- | Ģ | -co- | ç | ç | Ģ | -co- | -co- | -ĊÒ- | -co- | 2 | 2 |
| Ż Ŧ | Ż Ż | ž | 호 | ¥ | ż | Ž. | -NH- | Ż Ż | ż | ٤ | W |
| S NH(BU) | SYNHMA | C) O(CH),Ph | а 9 о(сн _у ,ръ | | \$ 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 | ST CORPORATION OF THE PARTY OF | S C C C(IBA) | st of own | CANAL CONTRACTOR OF THE CONTRA | -D-R5 | A R ⁵ |
| • | '_ | | .1 | ' | | | | ' | ' | ė. B | |

1-269

Ϋ́

×Θ

Me

-NH- -NH- -CO-

1-270 Me Me I-Pro H -NH- -NH- -CO- -NH-

1-267

Σ

№

Me

I

ż

-NH- -CO- -NH-

1-266

× e

Me I-Pro H

-NH- -NH- -CO- -NH-

1-265 Me Me Me

H -NH- -NH- -CO- -NH- 0

-NH(CH₂)2Ph)

1-268 Me Me I-Pro H -NH- -NH- -CO- -NH-

| 1-280 | 1-279 | 1-278 | 1-277 | 1-276 | 1-275 | 1-274 | 1-273 | 1-272 | 1-271 | 实施例 | |
|-------------|-----------------|----------------------|---------------|---|-------------|--------------------|-----------------|---------------|---------|--------------------|------------------------|
| Me | Мө | Me | Ме | Ме | Мө | Мө | θМ | Мө | X o | R۱ | |
| X e | Me | Me | Мө | Me | Me | Ме | Мө | Me | X o | R2 | Z _ Z _ Z |
| l-Pro | Me | l-Pro | Ме | l-Pro | Ме | l-Pro | Ме | l-Pro | Χœ | R3 | |
| I | Ξ | Ξ | I | Ι | I | I | .π | I | × | R4 | Z |
| 구 고 | -H- | -NH- | -NH- | Ž. | -NH- | -NH- | -NH- | -NH- | -NH- | × | X Z |
| 구 고 | Ä | -NH- | -NT- | Ϋ́ | Ž Ž | - NH - NH | -HN- | -FK- | ¥ | ~ | ^{R⁴} Х у z |
| -co- | -co- | -Ċ | -co- | | -ço | -co- | -co- | -co- | -co- | 2 | Z - |
| -NH- | ż | ž | ż | ¥ | ż | Ż. | -NH- | Ä | -NH- | W | |
| C) O(CH)2Ph | op _m | 9) 0) 0) 0) | S) O CONTRACT | S C C C C C C C C C C C C C C C C C C C | owe S | S O OMe | Signal Marchart | STON COHUMPIN | 2 N. P. | -(A) ^{R5} | A R ³ |
| • | ١. | • | | • | 199- 204 | 167- 169 | • | ٠ | • | Э. Ф. | |
| | | | | | - | | | | | | |

| | | | | | | | • | | | | |
|-------------------|------------------------------|-----------------|-------------------|----------------|----------------|-----------|---------|----------|------------|---------|-------------------------------|
| 1-290 | 1-289 | 1-288 | 1-287 | 1-286 | 1-285 | 1-284 | 1-283 | 1-282 | 1-281 | 安施阅 | |
| Χœ | X e | X _e | Me | X ₀ | X _e | X 0 | Me | Me | Me | 72 | |
| X e | X e | Me | Ме | ₹ e | X _e | X e | Me | Me | eW. | 72 | R. Z. |
| l-Pro | Υ · | i-Pro | Me | 1-Pro | X o | l-Pro | . Me | i-Pro | Ме | 72 | |
| Ξ | Ī | Ξ | x | Ŧ | · I | Ŧ | Ŧ | π | I | 7. | z |
| -Z Z | Ϋ́ | -HR | -N T - | Ž Ž | ż | ¥ | -NH- | -NH- | -NH- | × | X ₁ Z ₄ |
| ż | Ž. | Ż. | ¥. | 幸 | ξ | 봎 | ż | Ż Ż | -H- | ~ | д* х у z |
| çò | ç | -Ċ | -co- | Ġ | -ĊŌ- | ç | Ģ | Ģ | -co- | 7 | |
| ż | ż | Ž Ž | Ž. | Ż | ¥ | ¥ ¥ | -NH- | -NH- | -NH- | \$ | W |
| CI N SO, NH (IBU) | CI NHI(CH ₃₎₃ Ph) | CI NH((CH))2Ph) | S NHPh | S, NHPh | S NH(IBU) | S NH(IBu) | S NHiMe | S, NHIME | S O(CH)2Ph | -(A)CR5 | A R5 |
| Ŀ | • | , | | | • | | • | • | • | m.p. | |

133

WO 03/051876

| 1-300 | 1-299 | 1-298 | 1-297 | 1-296 | 1-295 | 1-294 | 1-293 | 1-292 | 1-291 | 9 (15 (5) | |
|----------|--|--|-----------|------------|----------------|--------------|-------------|----------|---------------------------------------|---------------------------------|------------------|
| Мө | Ø. | Mθ | Me | Me | M _e | Ме | Мө | Me | Ϋ́ | RJ. | |
| Мθ | Me | N ₀ | θМ | өМ | θМ | Мe | Мө | Me | Ме | R2 | R. W. P. |
| i-Pro | M _e | I-Pro | Мө | 1-Pro | Me | l-Pro | θМ | i-Pro | l-Pro | RЗ | <i>)=</i> (|
| I | Ξ | I | Ξ | Ξ | н | Ξ | I | I | I | R. | Z |
| -NH- | -Z Z | -NH- | -NH- | -Z -Z | -NH- | -NH- | -HN- | -NH- | -Z T- | × | X Z |
| -NH- | -HN- | -NH- | -HN- | -HN- | -NH- | -NH- | -NH- | -NH- | ¥ | Υ | χ γ z |
| -co- | -co- | -co- | çò | -00- | -co- | -00- | -co- | -00- | -co- | 2 | 2 |
| +NH- | -HN- | Ä | Ż. | -NH- | Ť. | ᅺ | -NH- | -NH- | ᅺ | W | ž |
| S SONHMe | SO ₂ NH((CH ₂) ₂ Ph) | SO ₂ NH((CH ₂) ₂ Ph) | N-SO_NHPh | TS-SO2NHPh | S-Q-SO2NH(IBu) | N-SO2NH(IBJ) | S-O-SO2NHMe | S SONHWe | CI SO ₂ N(Bu) ₂ | -(A)C _R ⁵ | A R ⁵ |
| • | | 1 | | • | | | | | • | т.р. | |

135

136

PCT/JP02/13089

実施例 1-301 1-306 1-305 1-304 1-303 1-302 1-308 1-307 1-309 Χe Μe Χe ĭ e š Mθ Χe Μe Me 20 ĭ. Mθ Μe Me ¥ e Χe ×Φ Χe ₹ 짆 i-Pro 1-Pro X e I-Pro H Μe X e i-Pro H Me Μe 忍 Ξ I I Ξ I I I ¥ ÷ Ņ ÷ Ž -N--NH- -NH- -CO-¥ Ż. -NH- -NH- -CO--NH- -NH- -COż ¥ Ϋ́Ξ -XY-Į. Ż Ŧ 表-31 ç ç င်ဝှ çọ çọ çọ Σ Ω Ω ÷ ¥ ż ¥ ż. ż ż ٤ Sewingos Cosumes SONNES SO2NH((CH)2Ph SO2NH(IBu)

1-310 Me Me

I-Pro H -NH- -NH- -CO- -NH-

SO2N(IBU)2

贵-32

贵-33

| 1-320 | 1-319 | 1-318 | 1-317 | 1-316 | 1-315 | 1-314 | 1-313 | 1-312 | 1-311 | 突施例 | |
|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---|---|---------------|----------------|--------|------|------------------|
| X _e | Ме | θМ | ΘМ | Me | Ме | Ме | Me | Μe | X e | 20 | |
| X _e | Me | Мө | θМ | θМ | Ме | Me | <u>⊀</u> e | X e | X ⊕ | R3 | R Z H |
| i-Pro | Me | l-Pro | Мө | i-Pro | Ме | l-Pro | Me | i-Pro | Me | R3 | |
| I | н | Ξ | I | I | I | Ξ | Ξ | Ξ | I | Ŗ | Z |
| ¥ | ¥ | ᅶ | Ņ. | -NH- | -NH- | ž Ž | ¥ | + N H | Ϋ́ | × | X N |
| ¥ | Ä | Ż Ż | -HN- | -NH- | ¥ | ¥ | ż | -NH- | -NH- | ~ | ,R ⁴ |
| \$ | ç | Ċ | -co- | -co- | ç | -co- | ç | ĊĢ | -co- | 2 | : 2 |
| Ż | Ž. | Ž Ž | Ä | Ż Ż | Ž. | ž. | ΣŢ | ᅺ | -NH- | €. | ¥ |
| SO ₂ N(Ph) ₂ | So ₂ N(Bu) ₂ | SO ₂ N(IBi) ₂ | S SO ₂ NM ₉₂ | S- SO ₂ NMe ₂ | S-N SO ₂ NI(CH ₂) ₂ Ph) ₂ | S-N SO ₂ NI(CH ₂) ₂ Ph) ₂ | S-O-SO2N(Ph)2 | Es-O-sozu(Ph)2 | | -A)R | A R ⁵ |
| , | ı | | | | • | | | , | 1 | m.p. | |
| | | *** | | | | | | | | | |

| 1-330 | 1-329 | 1-328 | 1-327 | 1-326 | 1-325 | 1-324 | 1-323 | 1-322 | 1-321 | 東施例 | |
|---------------------------------------|--|----------------|--------------------|------------------------|------------------------------|-------------------------|--|--|----------|---|------------------|
| Χe | X o | X _e | <u>X</u> ø | Χe | Ϋ́ο | Me | Me | Ме | Mθ | 짇 | |
| <u>X</u> | X e | X e | Me | Χe | Μe | Me | Me | Мө | <u>₹</u> | 及 | нч |
| Μe | Me | Me | Ne N | Me | Χe | о Х | Мө | i-Pro | Σ | ئ | R ₂ |
| Ξ | Ξ | Ξ | I | Ξ | I | ± , | π | Ξ | I | R. | z / >- z |
| 볼 | ¥ | -NH- | -Z-T- | - N T | -NH- | ¥ | -NH- | -NH- | ¥ | × | X; R |
| Σ̈́ | Ż. | -HN- | ž | -NH- | -NH- | Ż. | Ž. | -NH- | Ż Ŧ | ~ | R4 XY |
| -00- | -co- | -co- | ĊĢ | -co- | -ço | -ço- | ĊĢ | -00- | ço- | 2 | Y Z |
| ż | ż | Ž. | ᅺ | Ż. | 보 본 | ż Ż | 후 | -HN- | -NH- | w | ₹ I |
| GN So ₂ N(Ph) ₂ | G-N-SO ₂ N(Bu) ₂ | G-N SO2NMB2 | CI N SO2NHICH)2Ph) | C SO ₂ NHPh | CI N SO ₂ NH(IBu) | CH SO ₂ NHMo | So ₂ NI(CH ₃) ₃ Ph) ₂ | SO ₂ NI(CH ₂)2Ph ₃ | S | $-(\mathbb{A})_{\mathbb{R}^5}^{\mathbb{R}^5}$ | A R ⁵ |
| · | • , | | | | , | • | ١. | | • | я. р . | · |

奥施例 1-342 1-341 1-344 1-348 1-347 1-350 1-349 1-346 1-345 1-343 ωX ×Θ Bn 몽 Μe Bn I Bn 짇 Ლ Μe Μe Me Χe MΑ ĕ Me Μe 忍 Μe I ₽ro I-Pro l-Pro i-Pro i-Pro **∑** Μe ĕ 낂 MΘ エ I I I 잗 I I I x I I ¥. Ł Ł ż ¥ ÷ ¥ **掉**. ¥ 봊 ¥ 누 ¥ ¥ -NH-¥ ÷ F -H ¥ Z 복 -Y T င္ပံ -0-င်ဝှ ç. င့် င္ပံ င္ဝ င္ပံဝှ -CO- -NH--CO-NH--NH--NH-¥ -NH-봊 -NH--Z-٤ A) Ro PED772 254.0-259.0 アモルファス 223.0-226.0 257.1-259.0 237.9-239.4 257.0-260.0 ਭ. ਰ 127.0-135.0 195.3-197.4

WO 03/051876

表一35

140

PCT/JP02/13059

| 1-360 | 1-359 | 1-358 | 1-357 | 1-356 | 1-355 | 1-354 | 1-353 | 1-352 | 1-351 | 突施例 | |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------|-----------------|-----------------|--|----------------|----------------|--------|
| X 0 | M . | X e | M e | M _e | Σ | Š. | Χe | Μe | ² | R) | |
| <u>X</u> | X 0 | X 0 | X _e | X e | X 0 | M ₀ | Me | Ме | Me | 짆 | 2 |
| · i-Pro | Мe | i-Pro | Me | 1-Pro | Мө | l-Pro | Ме | OH }— | M _e | R ₂ | - |
| Ξ | × | Ξ | Ξ | I | Ξ | I | Н | н | н | RI | |
| Ż Ż | -NH- | -K -K | - N T- | Ž Ž | -\ \ \ \ \ | -HN- | -NH- | -NH- | -NH- | . × | |
| 고 보 | -NH- | -HN- | -HN- | -NH- | -FZ | -HN- | -NH- | -NH- | -HN- | ~ | |
| -00- | -co- | -co- | -co- | -00- | -00- | -00- | -со- | · co- | -co- | 7 | |
| Ž N N | - N H | -NH- | -NH- | -NH- | -NH- | -NH- | ¥ | ¥ | 구 구 | 8 | / |
| g.√₹) | 2-7 | 2-2-> | و کیک | م کیا | Ω √ Z | 2-Z | Ω-√Z-} Z-} | 2-7-2-7-2-7-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1- | | -Aras | R |
| 203.0- 207.0 | 192.0- 195.0 | 195.0- 198.0 | 238.0- 241.0 | 200.0- 205.0 | 241.0- 243.0 | 216.0- 218.0 | 231.0- 233.0 | PEBJ77 | РЕЬЭЭХ | m.p. | |

| | | | | | • | | | |
|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|-----------------|-----------------|------------------|-------|-------|
| 1-367 | 1-366 | 1-365 | 1-364 | 1-363 | 1-362 | 1-361 | 実施例 | • |
| Me | <u>₹</u> | ū | I | M _e | Me | Me | RJ. | |
| Mθ | Χe | θМ | Ϋ́ | ·X | Мe | ^ _{oBn} | R2 | N N |
| M _e | i-Pro | e _W | Me . | i-Pro | Ме | l-Pro | R3 | R N |
| Ϋ́Θ | π | н | н | н | н | Ι | ₽. | |
| Ż Ŧ | -сн₂- | - 7 X | -NH- | -NH- | -NH- | NH- | × | × R |
| Ž Ž | -HN+ | -NH- | -\ \ \ \ | -NH- | -NH- | -NH- | Υ | χ γ z |
| çọ | -co- | -co- | -00- | .co- | -co- | -co- | 2 | W. |
| ż | -NH- | 후 | -NH- | -NH- | -NH- | ŻŦ- | \$ | |
| | | 2 2 2 | 2 - Z | S C NHEI | BY ON NHE | | -A)R5 | |
| 254.0- 256.0 | 214.5- 219.0 | 237.5- 241.0 | PE#77X | 195.7- 198.4 | 221.4- 225.0 | PE#777 | m.p. | |

141

(與施例2-1)

ジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [3ー (tertープトキシメチル) N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b]ヒリ

- ー5ーメチルフェニル] 尿紫
- a) 3-プロモメチルー5-メチル安息番酸メチル
- アゾビスイソプチロニトリル(926mg)を加え、終夜加熱遊流した。 0 m L) 裕液にNープロモスクシンイミド (27.9g) と2,2'ー 3,5-ジメチル安息香酸メチル (23.8g) の四塩化炭素 (20
- 5 液を酢酸エチルーnーヘキサン系溶媒を用いてシリカゲルカラムクロマ トグラフィーで精製することにより標題化合物(26.9g)をオイル 反応液を放冷し、析出した固体を遮去し、母液を濃縮した。得られた残 として得た。
- b) 3 (tert-ブトキシメチル) 5 メチル安息香酸to
- 5 r t ープチル チル (1.0g) のtertープタノール (20mL) 溶液にtert ープトキシカリウム(1.85g)を加え、室温で終夜攪拌した。反応 **契施例2のa)で得られた3ープロモメチルー5ーメチル安息香酸メ**
- 20 とにより標題化合物の粗生成物(1.02g)をオイルとして得た。 及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃粕するこ 液を濃縮し、10%クエン酸水溶液を加えた後、エーテルで抽出して水
- 3ー (tertープトキシメチル) -5ーメチル安息香酸
- メチル安息呑酸 tertープチル (1.02g) をメタノール (10m **寅施例2のb)で得られた3-(tert-プトキシメチル)-5-**
- 25 水及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すること 下で10% クエン酸水溶液を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、 水溶液 (3 m L) を加え、室温で終夜機拌した。反応液を濃縮し、氷冷 L)とテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、4N水酸化リチウム により標題化合物の粗生成物(868mg)をオイルとして得た。

3-(tertープトキシメチル)-5-メチル安息香酸アジ

メチル安息香酸 (868mg) の酢酸エチル (6mL) 溶液にジフェニ 実施例2のc)で得られた3-(tert-プトキシメチル)-5

- いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標題化 ルホスホリルアジド (0.9mL) とトリエチルアミン (0.6mL) 酸ナトリウムで乾燥後、磯柏し、酢酸エチルーn-ヘキサン系溶媒を用 を摘下し、室温で2時間機拌した。反応液に水を加えてエーテルで抽出 し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。硫
- 5 合物 (134mg)を得た。 N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]

ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー[3-(tertープトキシメ チル) -5-メチルフェニル] 尿素

- 5 洛液 (1mL)を1H-6-ヒドラシノ-1,3,4-トリメチルビラ 0°Cの油浴下で1時間加熱根拌した。反応液を放冷し、半贯のトルエン メチル安息香酸アジド(127mg)のトルエン(2mL)溶液を12 mL)溶液に氷冷下で満下し、室温で終夜提拌した。反応液を激縮して、 ゾロ[3,4-b]ヒリジン(0.050g)のテトラヒドロフラン(4 実施例2のd)で得られた3- (tertープトキシメチル)-5-
- 8 タノール=9:1)により幇製することにより標題化合物(66mg) シリカゲル分取苺圈クロマトグラフィー(展開溶媒;クロロホルム:メ

m. p. 212-217°C

(実施例2-2から2-13)

25 部を修飾した方法によって実施例2-2~2-13の化合物を得た。得 られた化合物を表38および表39に示した。 実施例2-1に記載の合成方法およびそれに準ずる方法またはその一

吸-38

| 突旋例 | | |
|----------|----------|--------------|
| . יא | | |
| 낂 | R. N. | <u> </u> |
| 장 | Z | <u>`</u> }-; |
| 찟 | <u>/</u> | 72 |
| × | Ŷ. | |
| ~ | Y Z W | |
| 2 | ¥ | |
| ٤ | | |
| | R. R. | |
| m.p. | | |
| | | |

2-2

Μe

X e

I-Pro

I

-NH-

홋

င္ပ

Ż Ż

PEBOOL

<u>2-1</u>

Χe

X e

ĕ H

-NH- -NH-

ç

ż

| 2-10 | 2-9 | 2-8 | 2-7 | 2-6 | 2-5 | 2-4 | 2-3 |
|--------------|----------------|-------------|-----------------|------------------|----------------|----------------|--------------|
| §-{\}- | 골 | Μe | M ₀ | Me | Me | Μe | Me |
| ν. Σ | X 0 | Ž. | <u>X</u> | M ₀ . | Me | M _e | X e |
| Me | X ₀ | 1-Pro | Me | i-Pro | Мө | l-Pro | ₩ e |
| I | I | Ξ | I | Ή | Ξ. | I | I |
| Ž Ž | -NH- | - N N | -F. | . ¥ | -NH- | -N.X | ¥ |
| Ż Ŧ | -NH- | -HN- | Ž Ž | -NH- | -FR- | -N.H. | -NHCO- |
| ç | -ço | -co- | -co- | .co- | çò | -co- | |
| ż | ż | Ž | ž. | -NH | -\ -\ -\ | -NH- | ¥ |
| Ω-₹ <u>Σ</u> | o-₹.} | Q-Z-OMe | Q.Z.OM | Owe | SCHOMO | S Br OMe | OMe |
| 262- 266 | 270- 272 | PEN772 | 223.0- 227.0 | PEBOPZ | PEBOPZ | PEB772 | OMe . FtW/J/ |
| | | | | | | | |

12/13059

WO 03/051876

表-39

安協例 2-13 2-12 2-11 π<u>~</u>π 3 Ψ 찟 <u>×</u> Χe 忍 I <u>₹</u> ĕ e <u>×</u> 장 I I 잗 I. X---- Y ---- W ¥ ÷ Ņ. ᅶ ż ¥ ¥ -co-င္ပံ ç ż ¥ ¥ ٤ D. R. Ω-**Σ**-Ω PEB777 241-242 m.p. 236-238

実施例3

(実施例3-1)

3 N-[(1H-1,3,4-ト)メチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロー6-(4-フルオロジン-6-イル)ピリジンー4-イル]尿紫 メタンスルホン酸塩N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリ

N-[(11-1,3,4-r)メナルピンカー(3,4-b) にソンー6ーイル) アミノ] ーN'-[2-クロロー6-(4-フルオロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿素 (36mg) を酢酸エチル (1.5mL) に懸濁し、メタンスルホン酸 (5μL) を加え、窝温で1日提料する。生じた結晶を適取し、ジインプロビルエーテルで光浄し、60℃

5

m. p. 210-214°C

で減圧乾燥することにより標題化合物 (38 mg)を得た。

15 (疾施例 3 - 2 ~ 3 - 4 2)

実施例 3-1と同様にして、実施例 3-2-3-42の化合物を得た。得られた化合物を表 40 及至表 44 に示した。

| PEB771: | メタン 入ルおン 酸塩 | C N CF | -NH- | Ċ Ċ | Ž Ž | Ž Ž | Ξ | i-Pro | X o | X e | 3-10 |
|------------------|---------------------------|---|------|--------|-----------------------|--------|-----|-------|----------------|-----|------|
| 168.1- 175.7 | がいまり | CN CO | -NH- | -co- | -HN- | -HN- | H | l-Pro | Мө | Ме | 3-9 |
| PEB7>Z | メタン 入場おり 一般・垣 | S C N OME | -HN- | -co- | -NH- | Ž. | × | i-Pro | Me | Me | 3-8 |
| Pモルファス | スタン ですが、 国の国 | TNO G | -HR- | -00- | Ż Ż | Ž. | Ξ | i-Pro | Ме | Me | 3-7 |
| PEBJPZ | メタン 2ルポン 酸塩 | | -NH- | -60- | Ž Ž | Ž. | Ŧ | l-Pro | Me | Ме | 3-6 |
| 172.1- 179.2 | メタン スルルズ で独立 | 0 - Z - C - C - C - C - C - C - C - C - C | -HR- | -00- | 구 고 | -HN | I | i-Pro | Мө | Me | 3-5 |
| 224.4- 230.4 | メタン (VAUX (基数) | Q N Q | -HN- | -co- | -NH- | -HN- | ΄ Ξ | eW | вМ | Me | 3-4 |
| 230.8- 234.6 | メタン スルボン 軽塩 | | -HN- | -со- | - 2 - 2 | NH- | I | Me | Ме | Ме | 3-3 |
| 213.9- 217.4. | 7.9.7 7.4.4.7 日記 日記 | O V V | -HN- | -00- | -NH- | -HN- | H | өМ | Ме | eW. | 3-2 |
| 210.0- 214.0 | 野和 CANC CAN | | HN- | -00- | Ż Ż | Z. | Ξ | θМ | ме | χe | 1-2 |
| m.p. | 鍤 | -(A)(R5 | W | 2 | Υ | × | 72 | RJ | R ² | رج | 卖施例 |
| | | A R ⁵ | W | z - | д ⁴ х у | XI R | | | Z Z H | | |
| اِ | | | | | | | 리 | | | 1 | |

148

3-19

Me

Χe

i-Pro

I

¥

¥

ç

¥

0 × 0 F

酒酿石油

201-204

3-20 Χe

X e

l-Pro

I

¥ ¥

ż

င္ပံ

ż

215-219

3-18

Me

Μe

Χe

Ξ

ż

ż

ç

¥

-2-₹} 2-₹}

前間

PENON

3-17

Me

Χe

I-Pro

I

¥

¥

င္ပ်

¥

超級

220-225

3-16

Χe

ĕ

I-Pro

ェ

¥

Ϋ́

ç

¥

138.0-145.0

3-15

Μe

₹ e

Me

Ŧ

¥

¥

ç

-Ņ

メタン スルボン 232.0-西食塩 235.0

3-14

Me

X e

I-Pro

I

ż

¥

ço

¥

メタン スルボン 181.0-西4頃 187.0

3-13

Me

X e

Μe

I

ż

¥

ç

Ļ Ļ

メタン スル本ン 日分は国 175.0

3-12

Μe

Š

-Pro

Ξ

¥

ż

-CO- -NH-

がいる。

167.0-

147

PCT/JP02/13059

WO 03/051876

卖施例

ᅍ

ਲੂੰ

ফু

2

٤.

-A)RS

繭

3.p

3-11

Χe

ĕ

Μe

Ξ

불

¥

-CO- -NH-

CI CF JUNEY

PEBOPZ

| | | | | | | | | | | *** | |
|----------------------|---------------------|-----------------------|-------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--|---------------------------|--------------------------|----------------------------------|---------|
| 3-30 | 3-29 | 3-28 | 3-27 | 3-26 | 3-25 | 3-24 | 3-23 | 3-22 | 3-21 | 突施例 | |
| X ₀ | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Мө | Me | <u>₹</u> | 8 | |
| Ž o | Me. | Me | θW | Me | Me | Me | Me . | Мө | ≥ | R2 | ۳_ ,¤ |
| i-Pro | -Pro | Me | 1-Pro | i-Pro | l-Pro | θМ | Me | l-Pro | I-Pro | R3 | |
| I | Ξ | H | Ξ | I | I | Ŧ | I | I | I | R4 | z L |
| ÷ Ž | -H- | -HR | -HN- | ¥ | СН2- | -HN- | Ž Ž | -HN- | Ť. | × | × |
| ᅕ | -NH | -Z-X- | -KH- | Ϋ́ | -NH- | -HN- | -KH- | -HN- | ÷ Ä | Υ | х |
| ç | ç | Ċ | Ċφ | ģ | ç | -co- | ĊĢ. | -co- | ç | Z | . } |
| Ż Ŧ | Ä | ¥ | -NH- | -XH- | -NH- | -HN- | -NH- | -NH- | -NH- | ₹. | |
| 2,7, Q oB | CZ-CO-NHCOP | ∑-O _N -COJ | l | Ğο | | Q n-Pro | The state of the s | | _ | -(A) ^{R3} _{R6} | A Ru |
| メタン スル本ン(数 - 塩 | メタン スル本ツ西登 山田 | スルルン 語 | メタン 3版4が配 担 | 19ツ 1Mおツ翻 垣 | メタン スルホン配 1塩 | ソタン 類CAMX 類 | メ タン 1.6本ン配合 1届 | メタツ 入場本ン <u>額</u> 塩 | ペ" ソセ" ソ スルホン配金 北温 | 턻 | |
| PE#27 | PE\$77 } | 76877 2 | PE\$77 7 | 204.0 - 208.5 | PE#77 2 | 182.0 - 185.5 | 194- 197 | 203- 208 | 229- 232 | m.p. | <u></u> |

| | • | | | | | | | | | | |
|---------------------|---|---|-------------------------|-------------------|-------------------|--------|-------------|---|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 3-40 | 3-39 | 3-38 | 3-37 | 3-36 | 3-35 | 3-34 | 3-33 | 3-32 | 3-31 | 寅施 例 | |
| ĕ | Χe | X o | δ | Μe | Μe | ΘX | Χe | Me | Me | Ŗ | |
| Мe | Μe | X e | ₹ e | Χe | Ме | Мe | Мe | Мe | ₹ | R2 | я Z |
| i-Pro | 1-Pro | l-Pro | Me | θМ | i-Pro | Me | Me | l-Pro | Me | R3 | R ₁ N R ₂ |
| Ξ | н | Ŧ | π | I | I | Ξ | Ι | I | н | R4 | Z / Z |
| 구 고 | -HN- | -HN- | -HN- | -HN- | -NH- | -HN- | -NH- | -NH- | -HN- | × | ×. R |
| -X N | -NH | -NH- | -NH- | -NH- | -NH- | -NH- | -NH- | -N.H. | -NH- | ۲ | R4 X |
| -co- | -co- | -co- | -co- | -co- | -co- | -co- | -co- | -co- | -co- | 7 | Z |
| Ž Ž | -NH- | - 1 X+ | -NH- | -NH- | -NH- | -NH- | -NH- | -ZH | -NH- | W | W . |
| Sco | CN Solwa | SOMe | TN SO,Ma | | | | CI N N(Mo)2 | C NIMeja | AN O OEI | -(A)C _R ⁵ | A R5 |
| メタン 入がおン 西登 塩 | ともと ともと ともと ともと とき とう | ともだい はい | メタン で で 動 値 | メタン スルホン 砂塩 | メタン スルホン 酸塩 | | | 26%の対象を表現である。 おいまい おいまい ひまい ひまい ひまい おいまい おいまい おいまい おい | x9ツ Xルホン 酸塩 | 鰤 | |
| 166.8- 174.6 | PEAJPZ | PENファス | 199.0- 203.0 | 175.0- 179.0 | PEB777 | PEIJPZ | PEBJPZ | PEBJøl | 203.0- 208.0 | m.p. | |

149

150

喪一44

(英理試験)

試験例(1):hAGR16発現CHO膜に対する3H-Sph-1

— P.結合抑制試験

S

一晩培養した。その後細胞をはがし、テフロンホモジナイザーで破砕し アルブミン、ダルベッコ改変イーグルMEM、低グルコース)に交換し、 培地中で培養し、細胞が密になった時に無血済培地(0.3%ウシ血流 ルコース、10%ウシ胎児血斑、1.0 μg/ml ヒューロマイシン) hAGR16発現CHO細胞をダルベッコ改変イーグルMEM(低ク 100,000Gで1時間×2回超遠心を行った。得られた膜画

ō

20 5 Sph-1-P (最終濃度2nM)を125μl添加した。最後に、h 分を凍結保存し、以下の実験に用いた。 1添加した。4℃で2時間提拌後、ハーベスター(PACKARD)で AGR 16発現CHO膜 (最終濃度100με/well) を250μ 徴度は 1.0%) 125 μ 1を24 穴プレートに添加した後、3 H 榠鵲 た。化合物無磁加(Total を添加し、Top 被檢物質 (最終DMSO (Dimethyl sulfoxide) フィルターにトラップした。これを乾燥後、マイクロシンチ Count (PACKARD)で放射活性を測定し binding)の場合と化合物の代

WO 03/051876

PCT/JP02/13059

被検物質の放射活性の抑制率からIC。oを求めた わりに最終鎖度10μMの非標識Sph-1-P添加(Nonspec ific binding)の場合の放射活性値の差を100%とし、

試験例 (2) : Sph-1-P刺激ヒト正常肺線維芽細胞 (HLF)

S 增殖抑制試験

5 37°Cで2日間培養した。その後、PBS (Phosphate Bu ートに**捲き込み、RPMI1640** 3H標識チミジンを添加し、さらに6時間後、ハーベスター(PACK Sph-1-P (最終激度1μM)を50μ1添加した。18時間後に 0-3M~10-6M,最終DMSO濃度は0.1%)8μ1を添加した後、 RPMI培地に交換し、1日培養した。さらに、被検物質(最終過度 1 fferd Saline)で細胞を洗浄後、ウシ胎児血潤を含まない ARD)でGF/Bフィルターにトラップした。これを乾燥役、マイク HLF (2000cells/200 μ l/well)を96穴プレ 10%ウシ胎児血滑培地を用い、

5 ロシンチを50μ1添加し、Top Count (PACKARD)で の放射活性を示す値をIC。。として評価した。 放射活性を測定した。被検物質の活性は、化合物非添加群に対して50%

上記試験例(1)~(2)の試験結果を表45~表49に示した。.

寅皓例

試験例(2) HLF 增殖抑制 ICso(µM)

表-45

表-46

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | • | | | | | |
|------|-------|-----|------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|----------|------|---------|------|------|----------|------|-------|-------|-------|-------|---------|----------|-------|-------|------|-------|-------|-------|----------|----------|--------|
| 1-00 | 1 00 | 102 | 1-95 | 1-92 | 1-91 | 1-89 | 1-88 | 1-87 | 1-86 | 1-85 | 1-84 | 1-83 | 1-82 | 1-80 | 1-78 | 1-74 | 1-73 | 1-72 | 1-71 | 1-70 | 1-69 | 1-68 | 1-67 | 1-66 | 1-65 | 1-64 | 1-62 | 1-61 | 1-60 | | 実施例. | |
| 0100 | 0.003 | 044 | 0.15 | 0.027 | 19.0 | 0.043 | 0.84 | 0.085 | 0.035 | 0.082 | 0.093 | 0.56 | 0.26 | 0.44 | 0.12 | 0.040 | 0.42 | 0.076 | 0.560 | 0.038 | 0.046 | . 0.026 | 0.051 | 0.029 | 0.036 | 0.78 | 0.051 | 0.097 | 0.020 | ICso(µM) | hAGR16 | 試験例(1) |
| | • | | 1 | 0.16 | - | 0.12 | • | • | • | • | - | • | ı | • | • | • | • | • | • | • | - | • | • | • | - | - | - | - | • | ICso(μM) | HLF 增殖抑制 | 試験例(2) |
| _Ļ. | + | | | | - | | _ | | _ | Ь. | <u> </u> | _ | <u></u> | _ | | - | _ | | | — | _ | _ | <u> </u> | _ | | | | | | | | |

献縣例(1)
hAGR16
ICso[µM)
0.014
0.038
0.027
0.31
0.116
0.125
0.023
0.023
0.022
0.65
0.023
0.023
0.038
0.023
0.023
0.038
0.023
0.038
0.038
0.038
0.038
0.038
0.038
0.038
0.038
0.038
0.038
0.056
0.043
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056 0.059 0.067 0.20 0.051 0.042

153

154

PCT/JP02/13059

表一47

| • | 0.051 | 1-267 |
|-----------------------|-----------------------|-------|
| • | 0.021 | 1-366 |
| | 0.038 | 1-365 |
| • | 0.025 | 1-364 |
| 1 | 0.045 | 1-361 |
| | 0.053 | 1-360 |
| • | 0.25 | 1-359 |
| • | 0.032 | 1-358 |
| | 0.11 | 1-357 |
| • | 0.03 | 1-356 |
| 1 | 0.031 | 1-355 |
| | 0.022 | 1-354 |
| r | 0.029 | 1-353 |
| 1 | 0.028 | 1-352 |
| • | 0.04 | 1-351 |
| • | 0.028 | 1-350 |
| • | 0.3 | 1-349 |
| • | 0.11 | 1-348 |
| • | 0.053 | 1-347 |
| - | 0.024 | 1-345 |
| • | 0.48 | 1-344 |
| - | 0.43 | 1-343 |
| | 0.77 | 1-342 |
| - | 0.063 , | 1-336 |
| • | 0.039 | 1-275 |
| 1 | 0.033 | 1-274 |
| - | 0.29 | 1-126 |
| • | 0.044 | 1-114 |
| | 0.036 | 1-113 |
| | 0.01 | 1-111 |
| - | 0.073 | 1-102 |
| • | 0.019 | 1-101 |
| ı | 0.016 | 1-100 |
| IC ₅₀ (μM) | IC _{so} (μM) | |
| HLF 增殖抑制 | hAGR16 | 寅皓例 |
| 試験例(2) | 試験例(1) | |

| 0.38 | 0.016 | 2-8 |
|----------|------------|-----|
| _ | 0.091 | 2-7 |
| - | 0.026 | 2-6 |
| | 0.17 | 2-5 |
| - | 0.014 | 2-4 |
| • | 0.070 | 2-3 |
| - | 0.95 | 2-2 |
| ICso(µM) | · ICso(µM) | |
| HLF 增殖抑制 | hAGR16 | 実施例 |
| 試験例(2) | 試験例(1) | |
| 7 | 表一48 | |

表-49

| _ | _ | _ | _ | | _ | _ | | _ | _ | _ | _ | _ | _ | | _ | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------------|----------|--------|--|
| 3-24 | 3-16 | 3-15 | 3-11 | 3-10 | 3-9 | 3-8 | 3-7 | 3-6 | 3-5 | 3-4 | 3-3 | 3-2 | | 実施例 | | |
| 0.032 | 0.021 | 0.018 | 0.032 | 0.055 | 0.074 | 0.064 | 0.037 | 0.039 | 0.034 | 0.020 | 0.017 | 0.028 | IC ₅₀ (μM) | hAGR16 | 試験例(1) | |
| • | 0.031 | 0.058 | - | - | - | - | 0.17 | 0.052 | - | ·- | - | - | ICs ₀ (µM) | HLF 增殖抑制 | 試験例(2) | |

試験例(3):DMN肝炎試験

S

与 (1m1/kg) した。被検化合物は、3、10、30mg/kgで 希駅したものを、試験開始から0、1、2、7、8、9日目に腹腔内投 1日2回経口投与し、またポジティプコントロールとして抗TGF<math>-etaitrosoamine)を12μl/mlとなるように生理食塩水で SDラット(SLC 雄6W)に、DMN(N-Dimethyl n

ಠ

抗体2mg/kgを0、3、7、10日目に静脈内投与し、14日目に解剖した。肝臓を摘出し、OH-Proline定量用に約100mgの切片を切り分け、残りをホルマリン中に保存した。

OH-Proline定量測定は、以下のようにして行った。アセト5 ン中で2日間以上脱脂・脱水を行い、真空デシケーター内で乾燥させて乾重量を測定した肝切片を、テフロンライナーキャップ付ガラス試験管に入れ、5mlの6N HClを添加して118℃で24時間加水分解した。65℃で加温しながら窒素ガスを吹き付けてHClを蒸発・乾固した後、1mlの約水に溶解してOH-Proline定量用サンプル

- 10 とした。0.5mlのサンブル溶液に3mlのクエン酸ーリン酸級価溶液、0.5mlの過ヨウ素酸溶液を加えて混和し、さらに1.75mlのトルエン抽出液を加えて窒温で1時間振盪した後、1500rpm、10分間遠心した。有機層0.6mlを試験管に分取してエールリッと試薬0.15mlを添加し、室温で45分間放置した後、565nmのり、0光度を測定した。OH-Proline最は、組織サンブルの乾燥質量で制圧した値で示した。
- 上記試験例(3)の試験結果を表50に示した。

数一5(

- 上記試験から明らかなとおり、本発明の新規ビラゾロビリジン允合物及びその製薬上許容される塩は、Edg-5レセプターに対して選択的に作用する。また、Sph-1-P刺激ヒト圧常肺線維芽細胞の増殖を有窓に抑制した。さらに、DMN肝炎モデルにおいても、コラーゲン(線維症の主な原因)に含有されるヒドロキシブロリン(OH-Prolime)の費を有意に抑制した。
- 以上のことから、ピラゾロヒリジン競導体(1)は、Edg-5レセ

157

ブターが特異的に存在する血管平滑筋、腎臓、肺、肝臓、心臓、皮膚組織に関する治療薬、特にこれらの組織の線維化を防ぐ、優れた治療薬として有用である。

試験例(4):ラットα1Bに対する³H-prazosin結合切

- 5 制試験 (in vitro) エーテル麻酔下、SDラットを放曲致死させた後に肝臓を摘出し、O.

5

に用いた。

- 被検物質(最終DMSO機度は1.0%である)250μ1を24欠プレートに添加した後、3Hーprazosin(最終機度0.3nM)を250μ1添加した。最後にα1B膜画分(最終機度200με/w15 e11)を500μ1添加した。11時間30°Cでインキュベート後、ハ
- 一ペスター(PACKARD)でGF/Bフィルターにトラップした。これを乾燥後、Microscintを添加し、Topcount(PACKARD)で放射活性を測定した。被検物質無添加(Total binding)および被検物質の代わりに最終濃度1μMのpraz osin添加(Nonspecific binding)との放射活性の発を100%とした。被検物質の活性を放射活性の抑制率からICso

上記試験例(4)の試験結果を表51に示す。

として求めた

表一51

| 1-60 | 1-59 | 1-57 | 1-56 | 1-55 | 1-54 | 1-53 | 1-51 | 1-50 | 1-48 | 1-47 | 1-46 | 1-45 | 1-43 | 1-42 | 1-41 | 1-38 | 1-36 | 1-34 | 1-33 | 1-30 | 1-29 | 1-28 | 1-27 | 1-20 | 1-18 | 1-16 | 1-13 | 1-12 | - | 1-10 | 1-9 | 1-6 | 1-4 | 1-3 | 1-1 | | 姆語 强. |
|----------|--------|--------|------------|---------|----------------|---------|-------|-----------|---------|----------------|--------|--------|--------|-------|--------|----------|---------|----------|----------|---------|--------|---------|--------|--------|---------------|---------|--------|----------------|----------|--------|----------|----------|---------|---------|---------------|--------|-------------------|
| 100 IX E | 1200 년 | 工的 001 | - 1 전 00 1 | ਜਨਾ 00। | 귀 전 001 | ਜਨਾ 00। | 1001 | - 1 전 001 | T 100 I | 구 100 l | 干剂 001 | न 100। | 上が 001 | 100以上 | 工的 001 | 工771 001 | - 100 1 | न १५ ००। | - 보세 001 | - 100 1 | 구점 001 | 工77 001 | 구점 001 | 구점 001 | 귀점 001 | न n 00। | न 100। | 국전 00 1 | 구전 001 | 工7付001 | 工剂 001 | न 100। | ਜਨਾ 00। | - 100 1 | 귀제 001 | (" | 試験例(4) rat alb |
| 3-11 | 3-9 | 3-8 | 3-6 | 3-4 | 3-3 | 2-5 | 2-3 | 2-2 | 2-1 | 1-102 | 1-101 | 1-99 | 1-96 | 1-95 | 1-92 | 1-91 | 1-89 | 1-88 | 1-87 | 1-86 | 1-84 | 1-83 | 1-82 | 1-80 | 1-78 | 1-74 | 1-73 | 1-72 | 1-71 | 1-67 | 1-66 | 1-65 | 1-64 | 1-62 | 1-61 | | 実施例 |
| 100 M.F. | 100 있上 | 100以上 | 100以上 | 100以上 | 100以上 | 100以上 | 100以上 | 100以上 | 100以上 | 100 以上 | 100以上 | 100以上 | 100以上 | 100以上 | 100以上 | 100以上 . | 100以上 | 100以上 | 100 보 | 100以上 | 100以上 | 100以上 | 100以上 | 100以上 | 100以上 | 100以上 | 100以上 | न हो १००। | न १५ १०। | 100 보 | 工771 001 | 工771 001 | | 工77 001 | 千7付001 | \sim | 就數例(4) rate1B |

降圧作用を有さないことが分かる。 上記試験例(4)の試験結果から、本発明の化合物が副作用としての

産業上の利用可能性

- ō Ç 式(1)における環Aが、置換されていてもよいアリール基、置換され 倒することができた。 ことにより、活性を上げることができ、かつ剧作用である降圧作用を抑 癌等の治療薬として有用な化合物を提供することができる。また、一般 ていてもよいヘテロ環残甚又はC₂₋₁₂アルコキシアルキル戡を有する 障害、慢性関節リュウマチ、全身性ループスエリテマトーデス(SLE)、 維症、助脈硬化症、冠動脈血管顰縮、喘息、腎炎、神経障害、末梢神経 が関連して起こる肝線維症、肺線維症、腎線維症、心臓線維症、皮膚線 本発明によれば、スフィンゴシンー1-リン酸受容体(Edg-5)
- 5 包含するものである。 002-225343を基礎としており、その内容は本明細盤にすべて 本出願は日本で出願された特願2001-382398および特願2

超状の常田

一段以(1)

- 5 S R'は、水界原子、C;-。アルキル基、ハロアルキル基、置換されていて シ堪である) であり; いてもよいアリールオキシ茲又は監換されていてもよいアラルキルオキ **囮換されていてもよいアラルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、屋換されて** もよいアリール基、屋換されていてもよいアラルキル基又は一COR? (ここで、R7は、C1-6アルキル基、置換されていてもよいアリール基、
- ていてもよいアリール基であり; R²は、水菜原子、囮換されていてもよいC₁₋₆アルキル甚又は囮換され

クロアルキル甚又は留換されていてもよいアリール甚であり; コキシ掂、 C ₂₋₆アルコキシカルボニル甚、ハロアルキル甚、C ₃₋₇シ R³は、水熱原子、超換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アル

· 5 アルコキシ茲、C₂₋₆アルコキシカルボニル苺、カルボキシル苺、C₂₋ R 6は、水素原子、C3-7シクロアルキル基、C1-6アルキル基、C1-6 R⁴は、水菜原子又は囮換されていてもよいC₁-gアルキル甚であり; 。アルキニル甚、ハロゲン原子、シアノ苗、ニトロ菇、ハロアルキル甚

- 8 $_2$ アルコキシアルキル茲又は一CONHR $^{\mathfrak g}$ (ここで、R $^{\mathfrak g}$ は置換されて いてもよいアラルキル甚、留換されていてもよいヘテロ環残基、 C2-いアラルキルオキシ苗、置換されていてもよいアリール基、置換されて 水酸基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよ C₁₋₆アルキルアミノ苺、ジ (C₁₋₆アルキル) アミノ苺、アシル基
- 25 いてもよいアリール基又は燃換されていてもよいアラルキル基である

WO 03/051876

₈アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基。 R®は、水索原子、C3-7シクロアルキル基、C1-8アルキル基、C1-8 アルコキシ甚、C _{2 - 6}アルコキシカルボニル甚、カルボキシル基、C _{2 -}

5 いてもよいアリール甚又は置換されていてもよいアラルキル甚である) いてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロ環残基、 C_{2-1} いアラルキルオキシ基、置換されていてもよいアリール基、置換されて 水酸基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよ C₁₋₆アルキルアミノ甚、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ苗、アシル苗、 ₂アルコキシアルキル基又は一CONHR。(ここで、R®は置換されて

カルポニル基である)である)、-O-、-N=、-CH=又は-CH は-NHR10 (ここで、R10は、カルボキシル語又はC2-6アルコキシ Xは、-N (R*) - (ここで、R*は、水熱原子、C₁₋₈アルキル甚又

5 (R¹¹) - (ここで、R¹¹は、水紮原子又はC₁₋₈アルキル語である)

置換されていてもよいアラルキル甚、 C 2-6アルコキシカルボニル甚、 Yは、-N (R12) - (ここで、R12は、水森原子、C1-6アルキル語、 置換されていてもよいアリールオキシカルポニル基、 置換されていても

20 よいアラルキルオキシカルポニル蕗又は一CONHR¹³(ここで、R¹ -CO-又は単結合であり; ルキル甚である)である)、=m N-、ー $m CH_2-$ 、=m CH-、ーm O-、 ³は、囮換されていてもよいアリール基又は囮換されていてもよいアラ

25 Wは、-N(R¹¹)-(ここで、R¹¹は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、 と結合する)、 $-CH_2-$ 、 $-NHCH_2-$ (但し、炭素原子は現Aと結 もよいアリールオキシカルボニル諶又はヘテロアリールC₁₋₈アルキル 置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基、 置換されていて Zは、-CO-、-CS-、-CH2-、 -0-又は単結合であり;

合する) 又は単結合であり

は、二瓜結合又は一瓜結合であり;

で扱わされるビラゾロヒリシン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそ 環Aは、アリール基、ヘテロ環残基又はC3-7シクロアルキル基である)

- れらの製菓上酢容される麺。 2. R²が、水菜原子、C₁₋₆アルキル基又は置換されていてもよいア
- R ³が、水森原子、C _{1 = 6}アルキル基、C _{1 = 6}アルコキシ基、C _{3 = 6}アル リーラ描ためり、
- ಠ コキシカルポニル基、ハロアルキル基、C3-7シクロアルキル基又は置 換されていてもよいアリール基であり;

R⁴が、水辣原子又はC1--8アルキル邁であり;

コキシカルポニル語、カルポキシル甚、C₂₋₆アルキニル基、ハロゲン R⁶が、水枳原子、C₁₋₈アルキル茁、C₁₋₈アルコキシ基、C₂₋₈アル

- 5 原子、シアノ甚、ニトロ基、ハロアルキル基、C1-8アルキルアミノ基 換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基 ジ(C₁₋₈アルキル)アミノ甚、アシル基、水酸基、置換されていても **歰換されていてもよいヘテロ環残甚、C₂-12アルコキシアルキル基又は** よいアリールオキシ基、窟煥されていてもよいアラルキルオキシ基、置
- 20 換されていてもよいアラルキル甚である)であり; CONHR°(ここで、R°は面換されていてもよいアリール基又は置
- コキシカルポニル甚、カルポキシル甚、C₂₋₆アルキニル甚、ハロゲン Rºが、水쬤原子、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、C₂₋₈アル 原子、シアノ甚、ニトロ甚、ハロアルキル甚、C 1-6アルキルアミノ甚、
- 25 ジ(C ;- 。アルキル)アミノ茲、アシル茲、水酸基、置換されていても **閻換されていてもよいヘテロ環残基、C₂-1₂アルコキシアルキル基又は** 換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、 よいアリールオキシ茲、置換されていてもよいアラルキルオキシ基、置 CONHR® (ここで、R®は置換されていてもよいアリール基又は置

ゾロヒリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容 換されていてもよいアラルキル甚である)である、辯求項1記娘のビラ

- ಠ 7は、C₁₋₈アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されて のプロドラッグ又はそれらの製菓上酢容される塩。 いてもよいアラルキル基、C1-8アルコキシ基、置換されていてもよい る)であり;R²が、C₁₋₈アルキル基又は留換されていてもよいアリー アリールオキシ基又は留換されていてもよいアラルキルオキシ甚であ ル基である、請求項1叉は2記載のピラゾロビリシン誘導体若しくはそ R¹が、水素原子、C₁₋₆アルキル基又は一COR⁷(ここで、
- いヘテロ環残基又はC2-11アルコキシアルキル基である、簡求項1又は の製薬上許容される塩。 2 記載のビラゾロビリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれら Rºが、懺換されていてもよいアリール基、তをされていてもよ
- 5 いてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロ環残甚又は С 2-1 体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩 2アルコキシアルキル基である、請求項4記載のピラゾロビリジン誘導 R®が、水穀原子、C₁-。アルキル基、ハロゲン原子、置換されて
- R¹が、C₁-eアルキル基であり;
- 8 R^2 が、 C_{1-8} アルキル基であり;

R³が、C₁₋₆アルキル基であり;

R⁴が、水素原子であり、

R⁵が、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテ ロ環残基又はC2-12アルコキシアルキル甚であり;

- 25 Rºが、水素原子、C ₁₋₈アルキル甚、ハロゲン原子、置換されていても キシアルキル基であり; よいアリール甚、置換されていてもよいヘテロ現残茲又はC2-12アルコ
- CH (R¹¹) (ここで、R¹¹は、水紮原子である) であり; Xが、-N $\left(R^{\,eta}
 ight)$ - $\left($ ここで、 $R^{\,eta}$ は、水索原子であるight) 、- O - 又は

Yが、-N (R'2) - (ここで、R'2は、水紫原子である)であり;

Wが、-N (R¹⁴) - (ここで、R¹⁴は、水繋原子である)であり; 2が、-CO-であり

Ś が、一里結合であり;

ラゾロビリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許 現Aが、アリール基又はヘテロ環残基である、請求項1又は2記載のビ

5 **請求項6記憶のヒラゾロヒリジン誘導体若しへはそのプロドラッグ又は** Xが、-N(R°)-(ここで、R°は、水森原子である)である。

それらの製薬上許容される塩

-COOR15菇(ここで、R15は、C₁₋₆アルキル菇、屋換されていて _ ₀アルキル甚、C _{1 - 6}アルコキシ甚、C _{2 - 12}アルコキシアルキル甚、 R⁶が、ハロゲン原子、ハロアルキル甚、水酸甚、ニトロ基、C

15 もよいアリール結又は置換されていてもよいアラルキル甚である)、一 もよいアリール抵又は**留換されていてもよいアラルキル基である)、**C CONHR17基 (ここで、R17は、C1-6アルキル基、関換されていて もよいアリール茲又は留換されていてもよいアラルキル甚である)、一 NHCOR '。据 (ここで、R '。は、C ;_。アルキル基、置換されていて

8 25 ₁₋₈アルキルチオ甚、C₁₋₈アルキルスルフィニル甚、C₁₋₈アルキル は、C1-4アルキル拡、置換されていてもよいアリール基又は置換され スルホニル甚、スルファモイル甚、 $-SO_2NHR$ 18 甚(ここで、R 18 R 19は、C₁₋₀アルキル基、留換されていてもよいアリール基又は置核 ていてもよいアラルキル甚である)、-SO2N (R19) a甚 (ここで

されていてもよいアラルキル基である)、ジ(C1-6アルキル)アミノ テロ環**現基であるか、あるいはC₂₋₁₂アルコキシアルキル基であり;** る少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、アリール基又はへ **越及び置換されていてもよいアラルキルオキシ基からなる群より選ばれ** R゚が、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、ニトロ基、C , - 。アル

> リール茲又は置換されていてもよいアラルキル茲である)、一CONII R16基(ここで、R16は、C1-6アルキル基、電換されていてもよいア R16基(ここで、R16は、C1-6アルキル基、置換されていてもよいア キル甚、C ₁₋₆アルコキシ基、C ₂₋₁₂アルコキシアルキル甚、一COO リール茲又は酲換されていてもよいアラルキル甚である)、-NHCO

. 5 。アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていても キルチオ苺、C₁₋₈アルキルスルフィニル苺、C₁₋₈アルキルスルホニ リール基又は置換されていてもよいアラルキル基である)、 C₁₋₆アル R17菇 (ここで、R17は、C1-gアルキル茲、 短換されていてもよいア ル基、スルファモイル基、-SO₂NHR¹゚基(ここで、R¹゚は、C₁₋

5 誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上腎容される塩。 基であるか、あるいは水먺原子、C₁-。アルキル基、ハロゲン原子又は とも1つの置換基で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ環歿 換されていてもよいアラルキルオキシ甚からなる群より選ばれる少なく

てもよいアラルキル基である)、ジ(C ; _ gアルキル)アミノ茲及び図 C₁₋₈アルキル基、配換されていてもよいアリール基又は囮換されてい よいアラルキル챒である)、 $-SO_2N\cdot(R^{10})_2$ 甚(ここで、 R^{10} は、

R⁶が、ハロゲン原子、ハロアルキル甚、水酸基、C₁₋₈アルキル

20 茲、C₁-。アルコキシ茲及びニトロ茲からなる群より選ばれる少なくと も1つの置換基で置換されていてもよい、アリール甚又はヘテロ環残基 であるか、あるいは C_{2-12} アルコキシアルキル茲であり;

25 の置換基で置換されていてもよい、アリール甚又はヘテロ環境甚である Rºが、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸盐、C1-0アルキル基、C しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。 ルコキシアルキル基である、間求項7記載のヒラゾロヒリジン誘導体若 か、あるいは水琛原子、 C_{1-6} アルキル甚、ハロゲン原子又は C_{2-12} ア 1-6アルコキシ甚及びニトロ基からなる群より選ばれる少なくとも1つ

R³、R⁴及び式

で扱わされる囮換甚のビリジン環上の囮換位置が、R³がh位、R'がj

- 5 **導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。** で扱わされる関換基が j 位である、請求項 9 記載のピラゾロビリジン語
- 誘導体若しくはそのプロドラッグ义はそれらの製薬上許容される塩。 現Aがアリール基である、 簡求項10 記彙の ドラゾロ ドリシン
- ಠ ソロビリジン誘導体指しへはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許名 **類Aのアリール基がフェニル基である、韓求項11記娘のビラ**
- ン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。 項Aがヘテロ環残拡である、静水項10記憶のピラゾロビリジ
- 15 基である、 類求項 1 3 記載のピラゾロビリジン誘導体若しくはそのプロ ドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。
- 4のいずわかに記載のピラゾロビリジン誘導体指しへはそのプロドラッ R 6 が C 2-13 アルコキシアルキル基である、 請求項 1 0 乃至 1
- 8 ラッグ又はそれらの製浆上許容される塩。

- される塩。
- 環Aのヘテロ環残甚がビリジル基、チアゾリル基又はチェニル
- グ又はそれらの製薬上許容される猫。
- 至 14のいずれかに記録のピラゾロピリジン骸導体若しへはそのプロド R5が微挽されていてもよいアリール基である、関求項10乃
- ドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

25

乃至14のいずれかに記載のヒラソロヒリジン誘導体若しくはそのプロ R゚が置換されていてもよいヘテロ環残基である、 請求項10

> ロロー4ーフルオロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿繋: [3, 4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (3-ク N-[(1H-4-イソプロピル-1,.3-ジメチルピラゾロ

ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー (5ーメチルー4ーフェニルチオフェ N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

Ś

- N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリジ ソー2ーイル) 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (5ークロロー4ーフェニルチオフェ ソー2ーイル) 仮紫
- ō N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (3 ークロロー4ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 - b] ヒリジン- 6 - イル) アミノ] - N' - [3 - クロロ - 5 - (ヒ
- 5 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3ージメチルピラゾロ[3, 4]]リジンー4ーイル) フェニル] 尿森、 ニル) チアゾールー4ーイル] 尿繋、 _ b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'- [2-·(4-クロロフェ

ン-6-4ル) アミノ] -N'-[2-(3-200-4-7)ルオロフ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ピリジ

8 N - [(1H -4-4-4)プロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4 ェニル) チアソールー4ーイラ] 涙紮

-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-(5-メチル-4-フェ

25 N-[(1H-1,3,4ートリメチルヒラゾロ[3,4-b]ヒリジ ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(2-クロロフェニル) チアゾニルチオフェンー2ーイル) 尿紫、

ーガー4ーイブ】尿黙、

N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]−b] ビリジン−6−イル) アミノ] −N' − [2− (2−クロロフェ

PCT/JP02/13059

PCT/JP02/13089

ニル) チアゾールー4ーイル] 尿緊

ンー6-イル) アミノ]-N'-[2-(4-(トリフルオロメチル<math>)N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリシ フェニル) チアゾールー4ーイル] 尿黙、

- S オロメチル) フェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]- b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] - N' - [2- (4- (トリフル
- ō アゾールー4ーイラ] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ]ーN'ー[2-(4-ヒドロキシフェニル) チN-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ
- N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]フェニル) チアゾードー4ーイド] 涙黙 -b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (4.-ヒドロキシ
- 5 紫斑 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (4ーフェニルチオフェンー2ーイル) N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ

ソー2ーイル) 尿紫 ーb] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (4ーフェニルチオフェ

- 20 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]ークロロフェニル) ビリシンー 4 ーイル] 尿紫 **b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' + [2ークロロー6ー (3**
- ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-200-6-(3-2007x)]N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリシ

25

リア) アンジソー4ーイブ] 灰紫、

ークロロフェニル) アンジソー4ーイス] 屎黙 N-[(1H-4-4)プロピルー1、3-ジメチルピラソロ[3, 4]**b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー (4**

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

コル) アコジソー4ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2-クロロー6-(4-クロロフェ

ークロロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (2

ソー6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (2-クロロフェ **リル) アリジソー4ーイル] 原紫、** N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

5 ンー6-イル) アミノ]-N' - [2-(4-フルオロフェニル) チア ゾールー4ーイル] 尿紫、 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

N-[(1H-4-インプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]**-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(4-フルオロフ** ェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫

- 5 N-[(TH+1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジ ル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2- (4-tertープチルフェニ
- 20 ブチルフェニル)・チアゾールー4ーイル] 尿緊 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' -[2-(4-tert-
- ・チアソールー4ーイル] 原繋 N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラソロ[3,4-b]ヒリジ ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3,5-ジクロロフェニル)

- 25 -b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3,5-ジクロ ロフェニル) チアゾールー 4ーイル] 尿紫
- ソー6-イル) アミノ] -N' [2-クロロー6- (3-クロロー4 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ フルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿染

リルチオレェンー2ーイル) 尿珠 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー (5ークロロー4ーフェ

ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー[2-(4-クロロフェニル) -5-メチルチアゾールー4ーイル] 尿紫、 N — [(1 H — 1, 3, 4 — トリメチルピラゾロ [3, 4 — b] ヒリジ

ニル) - 5 - メチルチアゾール- 4 - イル] 尿紫 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (4-クロロフェ

ë N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2- (3-クロロフェニル) チアゾ ールー4ーイル] 尿紫、

ニル) チアゾールー4ーイル] 尿索、 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4])]b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-(3-クロロフェ

3

ンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (3, 4-ジクロロフェニル) N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラソロ[3, 4-b] ヒリジ チアソールー4ーイル] 尿紫

20 ビリジンー6ーイル) アミノ] ¬N' ¬[2 ¬(3,4 ¬ジカロ

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリシ ンー6-イル) アミノ]-N'-[2-(4-メチルフェニル) チアゾ ロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿索、

25 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 ニル) チアゾールー4ーイル] 尿媒、 ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (4-メチルフェ

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (ヒリジンー4ーイル) チアゾ

ールー4ーイル] 尿紫

N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4])]イル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 ーb] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (ヒリジンー4ー

S リジンー4ーイル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 ンー6ーイル)アミノ]ーN'ー[2-(2-クロロー6-メトキシビ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ビリジ

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N'- [2- (2-クロロー6

ーメトキシピリジンー4ーイル) チアゾールー4ーイル] 尿紫

ಠ

-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]ーエトキシフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿素

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

5 ンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (4-エトキシフ N-[(1H-1,.3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ ェニラ) アンジンー4ーイラ] 灰紫、

20 N-[(1H-4-4)プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]ニル)チオフェンー2ーイル]尿素、 ンー6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロー4- (3-クロロフェ

クロロフェニル)チオフェンー2ーイル]尿紫 **b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (3**

N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]

b] ビリジンー6ーイル) アミノ] - N' - [2-クロロー6-(3,

25 5 一ジクロロフェニル) ピリジンー 4 ーイル] 尿紫、

ロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー (3,·5ージクロ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルビラゾロ[3, 4-b] ビリジ

N- [(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ [3, 4-b] ビリジ

ンー6ーイル) アミノ] -N'-[2-(4-ニトロフェニル) チアソーガー4ーイブ]医鞣

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]**-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-:(4-ニトロフェ**

ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3-ニトロフェニル) チアゾ**コル) チアゾールー4ーイル] 尿黙、** ールー4ーイル] 尿紫 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリジ

5 ン-6-(3-メトキシフェニル) チア N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

ゾールー4ーイル] 尿紫

N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4])]ェニル) チアソールー4ーイル] 尿紫、 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (3ーメトキシフ

5 ソーラー4ーイラ] 灰桜、 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3-7)ルオロフェニル) チア N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルビラソロ[3, 4-b]ヒリジ

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' - [2-(3-7ルオロフ

8 ェニル) チアソールー4ーイル] 尿紫、

ンードー4ーイド] 医紫 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(2-7)ルオロフェニル) チア N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラゾロ [3, 4-b] ヒリジ

25 -b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(2-フルオロフ N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3ージメチルビラゾロ[3, 4]]

オフェンー 3ーイル) ヒリジンー4ーイル] 涙繋 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 ェニル) チアゾールー4ーイル] 尿軟 **b] ヒリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(チ**

> ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー (チオフェンー2 N-[(1H-1,3,4ートリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジ ーイラ) アリジソー4ーイラ] 尿紫、

ニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 -b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-(3-ニトロフェ N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3ージメチルピラゾロ[3, 4]]

ンー6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロー4- (4-クロロフェ N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラソロ[3, 4-b] ピリジ ニル)チオフェンー2ーイル] 尿菜、

5 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 ークロロフェニル)チオフェンー2ーイル] 尿紫 **-b] ヒリシン-6-イル) アミノ] -N'-[5-クロロ-4-(4**

コル) チオフェンー2ーイル] 尿黙、 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ビリジ ンー6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロー4- (2-クロロフェ

15

N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3ージメチルピラゾロ[3, 4]]ークロロフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫、 ·b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N'-[5-クロロー4-(2·

20 ソー6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4-(3-クロロ-4 ーメトキシフェニル) チオフェンー 2 ーイル] 尿黙

[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[5-クロロ-4-(3

25 N- [(1H-1, 3, 4ートリメチルビラゾロ [3, 4-b] ビリジ ソー6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロー4- (4-メチルフェ

ークロロー4ーメトキシフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿黙、

N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロー4- (4

ーメチルフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫

ンー6ーイル) アミノ] -N' -[5-クロロー4-(4-7)ルオロフ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ ェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫、

- S ーフルオロフェニル)チオフェンー2ーイル] 尿繋、 N-[(1H-4-イソプロピルー1,3-ジメチルピラゾロ[3,4]]-b] ヒリシンー6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロー4 - (4
- N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリジ ンー6-4ル) アミノ] -N'-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)
- 5 N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4 チアゾールー4ーイル] 尿紫 オロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿索 **b] ヒリシン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(3;4-ジフル**
- 5 ニル) チアゾールー4ーイル] 尿黙、 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3-1)]フルオロメチルフェ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b] ヒリシ
- N-[(1H-4-4ップロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]ロメチルフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー(3ートリフルオ
- 20 ン-6-4ル) アミノ] -N'-[2-(2, 3, 5-1)]フルオロー N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b] ピリジ 4,6ージメトキシフェニル)チアゾールー4ーイル] 尿紮
- 25 リフルオロー4,6ージメトキシフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿 **−b] ヒリジン−6−イル) アミノ] −N' − [2− (2, 3, 5−ト**
- ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3-7)ルオロー4-メチルフN-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ビリジ ェニル) チアゾールー4ーイル] 阪鉄

- b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] - N' - [2 - (3 - フルオロ N-[(1H-4-4ップロビルー1, 3ージメチルビラゾロ[3, 4]]4ーメチルフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿素

N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラソロ[3,4-b] **ドリツ**

ンー6-イル) アミノ]-N'-[2-(4-プロモフェニル) チアゾ N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]ールー4ーイラ] 尿紫

b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(4-プロモフェ

S

- 5 ニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 ソー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (3ークロロー4ーメトキシフ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ ェニル) チアゾールー4ーイル] 尿素
- 15 ーメトキシフェニル) チアソールー4ーイル] 尿黙、 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4] · b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(3-クロロ-4
- N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラソロ[3,4-b]ピリジ ェニル)チオフェンー2ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [5ークロロー4ー (2ーフルオロフ
- N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]
- 20 -b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (2 ーフルオロフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫
- N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3ージメチルビラゾロ[3, 4]]b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー $[.2-9 \Box \Box -6 - (3$
- 25 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ (トリフルオロメチル) フェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿祭
- N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]オロメチル) フェニル) ピリジンー4ーイル] 尿森 6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー (3ー (トリフル ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' - [5-クロロー4- (3

チアゾールー4ーイル】尿紫、 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ ークロロー4ーフルオロフェニル)チオフェンー2-イル]尿素

オロフェニル)チアゾールー4ーイル]尿紫、 N-[(1H-4-イソプロビル-1, 3-ジメチルビラソロ[3, 4]-b] ヒリシンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (3, 5-ジフル

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリシ ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)

ō

チアゾールー 4 ーイル] 尿紫、

ールー4ーイラ] 尿靴 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリジ ンー6-4ル)アミノ]-N'-[2-(3-メチルフェニル)チアゾ

5 ニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4 **b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (3ーメチルフェ**

ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3,4-ジメチルフェニル)N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ

8 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(4-エチルフェニル) チアゾー ブー 4 ー イ ブ] 灰紫 N-[(1H-1,.3,4ートリメチルピラゾロ[3,4-b] ビリジ

25 **ニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N'-[2-(4-**エチルフェ

ル) チアソールー4ーイル] 尿紫、 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (2ークロロビリジンー4ーイ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b] ビリジ

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]

ロロー4ーフルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2, 6-

N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]- b] ビリジンー6ーイル) アミノ] - N' - [2-クロロー6-(3,

S

4ージフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紮

オロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫、 N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラソロ[3,4-b]ヒリジ ンー6-4ル) アミノ] -N'-[2-200-6-(3,4-ジフル

5 N-[(1H-4-4) プロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]オフェンー3ーイル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 -b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'- [2-クロロ-6- (チ

ン-6-イル) アミノ] -N'- [2-クロロ-6- (チオフェン-3 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ビリジ ーイラ) アンジソー4ーイラ] 尿紫、

5 ルフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿素、 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 — b] ヒリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-(3,4-ジメチ

8 オロフェニル)チオフェンー2ーイル] 尿黙、 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (3, 4ージフル N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

4 ージフルオロフェニル) チオフェンー 2 ーイル] 尿紫 - b] ビリジンー 6 ーイル) アミノ] ーN' ー [5 ークロロー 4 ー (3, N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]

N-[(1H-4-イソプロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ·[3, 4

25 -b]ヒリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロー6-(3, N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ピリジ 5 - ジフルオロフェニル) ビリジンー4 - イル] 尿紫 アミノ] -N' -[2-クロロ-6-(3,5-ジフル

オロフェニル) ピコジンー 4ーイル] 尿珠、

ンー6-4ル)アミノ]-N'-[2-200-6-(3-7)ルオロフ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ ェニラ) アコシソー4ーイラ] 涙繋、

N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (3

S

ンー6-4ル) アミノ]-N'-[3-9ロロー5-(ヒリジンー4-N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリシ ーフルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫

5 ンー6-4ル) アミノ] -N' - [3-(tert-プトキシメチル)N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラソロ[3,.4-b] ヒリジ -5-メチルフェニル] 尿紫、

イル) フェニル] 尿紫

N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4 — b] ビリジンー6ーイル) アミノ] - N' - [3 - (tert-ブト

ż キシメチル) -5-メチルフェニル] 尿素、 チオフェンー2ーイル] 尿紫 N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラソロ[3,4-b]ヒリシ ソー6ーイル)アミノ]-N'-[5-プロモー4- (メトキシメチル)

8 **-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[5-プロモ-4-(メ** N-[(1H-4-イソプロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4

チオフェンー2.-イル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (メトキシメチル) N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラソロ[3,4-b]ヒリジ トキシメチル) チオフェンー2ーイル] 尿紫

25 N-[(1H-4-イソプロピルー1,3-ジメチルピラゾロ[3,4]]トキシメチル) チオフェン-2-イル] 尿紫 b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [5ークロロー4ー (メ

ソー6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロー6-(メトキシメチル) N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b] ピリジ 179

アコジソー4ーイラ] 尿紫

-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-クロロ-6-(メ トキシメチル) ピコジンー4ーイル] 尿紫、

Ç N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ンー6-4ル) アミノ] -N'-[2-200-6-(4-7)ルオロフ エニア) アンジンー4ーイド] 尿紫、

-4-イル) 尿珠、及び、 ンー6ーイル) アミノ]ーN'ー (2ークロロー6ーフェニルビリジン N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラソロ[3,4-b]ヒリジ

ō

N-[(1H-4-イソプロヒル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4 からなる群より選ばれる簡求項 3 記載のピラゾロピリジン誘導体若しへ **-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-クロロ-6-(4** ーフルオロフェニル)ビリジンー4ーイル]尿鞣

5

はそのプロドラッグ又はそれらの製媒上許容される塩

20 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラソロ[3, 4-b] ヒリジ 6-(3,4,5-トリフルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿紫、 19. ソー6ーイン) [3, 4-b] ヒリシンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2-クロロー N-[(1H-4-イソプロビルー1,3-ジメチルビラゾロ $\mathcal{P} \ge J$] -N' - [2-2pp-6-(3, 4, 5-1)]

N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 リフルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫

-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6.- (4 (ジメチルアミノ) フェニル) ピリジンー4ーイル] 尿絮

25 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリジ ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2-bロロー6ー (4-(ジメチル)アミノ) フェニル) ビリジンー4ーイル] 尿斑

ヒリシンー4-イル}アミノカルボニル]アゾー4-イソプロビルー1, 1 H - 6 - [{2-クロロー6-(3-クロロー4-フルオロフェニル)

フェニル) アリジンー4ーイル] 尿紫、 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-200-6-(4-メチルチオN-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリジ 3ージメチルビラゾロ[3,4-b] ビリジン、

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ ーメチルチオフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿珠、 **−b] ヒリジン−6−イル) アミノ] −N' −[2−クロロ−6−(4**

ン-6-4ル) アミノ]-N'-[6-(4-(ベンゾイルアミノ) フ

- ಠ ルアミノ) フェニル) -2-クロロビリジン-4-イル] 尿熱 N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4 ェニル) -2-クロロヒリジン-4-イル] 尿禁 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリジ **b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[6-(4-(ペンソイ**
- 5 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [6- (4- (アセチルアミン) フェ ニル) -2-クロロビリジン-4-イル] 尿紫
- アミノ) フェニル) -2-クロロビリジン-4-イル] 尿紫、 N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4 **b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N'-[6-(4-(アセチル**
- 20 ンー6ーイル) アミノ] -N'-[2-(2,6-ジクロロビリジン-N − [(1H −·1, 3, 4 − トリメチルピラゾロ [3, 4 − b] ビリジ 4ーイル) チアゾールー4ーイル] 尿紫
- ロアリジンー4ーイル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 N-[(1H-4-イソプロピルー1,3-ジメチルピラゾロ[3,4] **b] ヒリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-(2,6-ジクロ**

25

- N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ビリジ ンー6-イル) アミノ] -N' - [4- (3-アセチルアミノ-5-ク ロフェニル) **-5-クロロチオフェン-2-イル]尿紫**
- N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ ルボニルブェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (3ーメトキシカ ミノー5ークロロフェニル)ー5ークロロチオフェンー2ーイル]尿紫、 ーb] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N'-[4-(3-アセチルア

N-[(1H-4-4) プロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]— b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (3:

S

- 5 ンー6-4ル) アミノ] -N' - [2-(3-(アセチルアミノ) フェN-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジ ーメトキシカルボニルフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫、
- N-[(1H-4-4ップロピルー1, 3-ジメチルピラソロ[3, 4]]ニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 アミノ) フェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 -b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3- (アセチル
- 5 ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3- (ベンゾイルアミノ) フ ェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ビリジ
- 20 ルアミノ) フェニル) チアゾールー4ーイル] 尿料 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (3ー (ベンゾイ
- ホニルフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫、 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー (4ーメチルスル N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラソロ[3,4-b]ヒリジ
- N [(1 H -4 -イソプロビル-1, 3 -ジメチルビラゾロ[3, 4
- 25 ーメチルスルホニルフェニル) ピリジンー4ーイル] 屎繋 ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4
- フィニルフェニル) アリジン-4-イル] 屎黙、 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ビリジ ン-6-イル) アミノ] -N'-[2-クロロ-6-(4-メチルスル

N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-フェニルビラゾロ[3, 4-b]]ーメチルスルフィニルフェニル)ピリジン-4-イル]尿黙、 · b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー[2ークロロー6ー (4 [(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4

S ビリジンー6ーイル) アミノ] -N'-(2,6-ジクロロビリジン-4 - イラ) 瞑襞、

ロ [3, 4-b] ピリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー (2, 6-ジ N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-(4-メチルフェニル) ピラゾ クロロアリジンー4ーイル)尿紫

ō N-[(1H-1-エチル-4-メチルビラゾロ[3,4-b]ビリジ ラ) 灰紫、 ンー6-4ル)アミノ]-N'-(2,6-ジクロロビリジン-4-4)

4ーイラ) 阪紫、 \mathbb{C} リジンー6-4ル) アミノ $]-\mathbb{N}'-(2,6-$ ジクロロビリジンー N-[(1H-1-ペンジルー3,4-ジメチルピラゾロ[3,4-b]

5

チル) ビラゾロ [3, 4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー N-[(1H-3, 4-ジメチルー1-(2, 2, 2-トリフルオロエ (2,6ージクロロビリジンー4ーイル) 尿紮、及び、

N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]-b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2-クロロ-6-フェ

20

からなる群より選ばれる請求項 2 記載のピラゾロビリジン誘導体若しへ **コラアリシソー4ーイラ)尿紫**

25 ビリジンー6-イル) アミノ] -N' - (2-クロロー6-プロビルビ N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]

はそのプロドラッグ又はそれらの製薬上酢容される塩

ーフルオロフェニル) -6-ヒドロキシピリジン-4-イル] 尿紫 **コジソー4ーイラ) 戻株** b] ヒリシンー6ーイル) アミノ] ーN'ー[2ー(3ークロロー4

> ロロー4ーフルオロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫 N- [(1 H- 1 -ペンジル- 4 -イソプロピル- 3 -メチルビラゾロ 6ー(3ークロロー4ーフルオロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紮、 Nー [(1H-1-ベンジル-4-イソプロビル-3-メチルビラゾロ [3,4-b] ヒリシンー6-イル) アミノ] -N'-[2-(3-ク [3, 4-b] ピリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー

N-[(1H-4-4ップロビルー3-メチルビラゾロ[3,4-b]

オロフェコル) アリジンー 4 ーイル] 戻業、 ビリジンー6-イル) アミノ] -N' - [2- (3-クロロ-4-フル

5 N-[(1H-1-ペンジルー4-インプロピルー3-メチルピラゾロ ルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿菜、 [3,4-b] ピリジンー6ーイル) アミノ] ーN'- [2-(4-7

N-[(1H-4-(1-ベンジルオキシプロパン-2-イル)-1, 3ージメチルビラゾロ [3,4-b] ビリジンー6-イル) アミノ] -

5 ジンー4ーイル] 尿紫、 [2-クロロー6-(3-クロロー4-フルオロフェニル) ピリ

ロー4ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿繋 ビリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6-(3-クロ N-[(1H-3, 4-ジメチルー1-フェニルピラゾロ[3, 4-b]

20 N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-(4-メチルフェニル) ピラゾ ロ[3,4-b] ピリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー[2ークロロ -6-(3-クロロー4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿

N-[(1H-1-エチルー4-メチルピラゾロ<math>[3,4-b]ピリジ

25 ソー6ーイル) アミノ] - N' - [2-クロロー6- (3-クロロー4 ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫

チル) ヒラソロ [3, 4ーb] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエ [2-クロロー6- (3-クロロー4-フルオロフェニル) ヒリジンー

NO 03/051876

4ーイツ】尿紫、

ー4ーイラ] 尿紫 N-[(1H-1, 3-ジメチル-4-(1-ヒドロキシプロパン-2 - [2-クロロー6- (3-クロロー4-フルオロフェニル) ヒリジン ーイル) ピラゾロ [3, 4ーb] ピリジンー6ーイル) アミノ] ーN'

ジソー4ームラ) 侭壁 ンー6-4ル) アミノ]-N'-(2-2)ロロー6-22ロプチルビリ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

ಠ - b] ビリジンー 6 ーイル) アミノ] ー N' ー (2:ークロロー 6 ーシク

ロブチルアコジンー4ーイル) 尿鉄

コジソー4ーイラ)・尿紫、 ンー6-4ル) アミノ]-N'-(2-200-6-2004)チルビ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリジ

5 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]ロベンチルドリジンー4ーイル)尿紫、 **b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (2ークロロー6ーシク**

ンー6ーイル)アミノ]-N'-(2-クロロー6-シクロヘキシルビ N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラゾロ[3,4-b]ヒリジ

8 **ンジソー4ーイラ) 灰群、**

ロヘキシルビリジンー4ーイル) 尿紫、 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (2ークロロー6ーシク

. 25 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (2ークロロー6ーシクロへプチルビ N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラゾロ[3,4-b]ヒリジ

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ.[3, 4]**コジソー4ーイラ) 浜紫、** b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - (2-クロロー6-シク

ロヘプチルビリジンー4ーイル)尿紫、

チルヒラソロ [3,4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2 ークロロー6ー (3ークロロー4ーフルオロフェニル) ビリジンー4ー Nー [(1Hー3ーペンジルオキシメチルー4ーインプロピルー1ーメ

S ンー6-4ル) アミノ] -N'-[5-200-4-(4-(エチルアN-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b] ピリジ ミノカルポニル) フェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫、

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]

-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (4

5 **オロフェニル) アンジンー 4 - イル] 欧紫、** N-[(1H-3, 4-ジメチルビラゾロ[3, 4-b] ビリジン-6 ー (エチルアミノカルポニル) フェニル) チオフェンー 2 ーイル] 尿紮、 ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3-クロロ-4-フル

N-[(1H-1-エチル-3, 4-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]

15 ロー4ーフルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫 ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (3-クロ

-b] ヒリジン-6-イル) メチル] -N' - [2-クロロ-6- (3 ークロロー4ーフルオロフェニル)ピリジンー4ーイル] 尿紫、及び

20 N-[(1H-1,3,4,5ーテトラメチルピラゾロ[3,4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー (3ークロ

からなる群より選ばれる<equation-block>水頂 1 記載のピラゾロビリジン誘導体若しへ ロー4ーフルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫 はそのプロドラッグ又はそれらの熨架上昇名される頃。

25 21. 請求項1乃至20のいずれかに記載のピラゾロビリジン誘導体 若しへはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩と医薬的に 許容される担体とを含有してなる医薬組成物

若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分 請求項1万至20のいずれかに記載のピラゾロピリジン誘導体

PCT/JP02/13059

として含有するスフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤

- として含有する韻維症治療薬。 若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製浆上許容される塩を有効成分 請求項 1 乃至 2 0 のいずれかに記載のピラゾロビリジン誘導体
- 24. 線維症が肝線維症である間水項23記載の線維症治療薬

Ś

- 2 5 線維症が肺線維症である論求項23記載の線維症治療薬
- 26. 肝疾患治療薬との併用のための請求項23又は24記轍の線維
- 5 全治療薬からなる群より過ばれる間求項26記憶の線維症治療薬。 肝疾患治療薬が免疫増強薬、肝底腹薬、肝機能改善薬及び肝不
- 28. ン合剤からなる群より選ばれる間求項27記載の線維症治療薬。 ンターフェロンαー2a、インターフェロンαー2b及びグリチルリチ 肝疾患治療薬がインターフェロンα、インターフェロンβ、イ
- 降圧媒との併用のための請求項23記載の線維症治療薬
- 15 30. **剤、マレイン酸エナラブリル、アラセブリル、塩酸デラブリル、シラサ** 粱及びα遮断薬からなる群より選ばれる間求項29記瞰の稳維症治療薬 ンジオテンシンII 受容体拮抗薬、Ca拮抗薬、β遮断薬、α、β遮断 降圧媒がフロセミド徐放剤、カプトプリル、カプトプリル徐超 降圧媒がループ利尿媒、アンジオテンシン変換酵素阻害媒、ア
- 25 20 フェジピン徐放剤、塩酸ペニジピン、塩酸ジルチアゼム、塩酸ジルチア **ルジエン、塩酸ニカルジエン徐汝趙、ニルスジエン、ニフェジエン、ニ ノヽン、ロサルタンカコウム、カンデサルタンシフキセチル、塩酸ニカ モカプリル、猫畷キナプリル、トランドラブリル、ヘリンドアリルエル** リシノブリル、塩酸ベナゼブリル、塩酸イミダブリル、塩酸テ
- ル、塩酸カルテオロール、塩酸カルテオロール徐放剤、塩酸プニトロロ ローラ奈按約、 シルニジビン、アラニジビン、塩酸プロプラノロール、塩酸プロプラノ **ルリジバン、抽数ドボリジバン、ベシル酸アムロジバン、フェロジバン、** ガム徐按剤、コンプジアン、コトワンジアン、塩酸トコジアン、塩酸ス アンドロール、アンドロール徐汝剤、塩酸インデノロー

硫酸スンノトロール、ナドロール、塩酸チリンロール、カルスジロール、 酒石酸メトプロロール、酒石酸メトプロロール徐放剤、ニプラジロール、 **フマル酸ピソプロロール、塩酸ベタキソロール、塩酸セリプロロール、** ール、塩酸プニトロロール徐放剤、アテノロール、塩酸アセプトロール、

- ウラビジル及びメシル酸フェントラミンからなる群より選ばれる節求項 シン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プナゾシン、塩酸プナゾシン徐放剤、 酸アロチノロール、塩酸アモスラロール、塩酸プラゾシン、塩酸テラゾ **マロン酸ポピンドロール、塩酸ペパントロール、塩酸ラベタロール、塩** 3 0 記録の線維症治療薬
- ಠ 3 2 . 強心薬との併用のための請求項23記憶の線維症治療薬
- 線維症治療薬。 ン系及びPDEIII阻害薬からなる群より選ばれる請求項32記彙の 強心薬がジギタリス製剤、 キサンチン系製剤、カテコールアミ
- 強心薬がジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、デス
- 5 酸ドブタミン、ドカルバミン、アムリノン、塩酸オルブリノン、ミルリ テオフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィリン、塩酸ドバミン、塩 ラノシド、ラナトシドC、プロスシラリジン、アミノフィリン、コリン 3 2 記載の線維症治療薬。 ノン、デノバミン及びクラテグスエキスからなる群より選ばれる請求項
- 8 抗剤とを組み合わせてなる線維症の治療又は予防用医薬組成物 る群より選ばれる肝疾患治療薬とスフィンゴシン・1ーリン酸受容体拮 免疫増強薬、肝庇護薬、肝機能改善薬及び肝不全治療薬からな
- 25 ン合剤からなる群より選ばれる請求項35記載の医薬組成物 ンターフェロンαー2a、インターフェロンαー2b及びグリチルリチ 肝疾患治療薬がインターフェロンα、インターフェロンβ、イ
- 得る塩又はそれらのプロドラッグである藺求項35又は36記憶の医薬 のいずれかに記域のドラゾロドリジン誘導体若しへはその医薬上許容し スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤が鶴求項1乃至20

遮断薬からなる群より選ばれる降圧薬とスフィンゴシンー1ーリン酸受 ンシン I I 受容体拮抗媒、 C a 拮抗媒、 β 遮断媒、 α、 β 遮断媒及び a 容体拮抗剤とを組み合わせてなる線維症の治療又は予防用医薬組成物。 ループ利尿媒、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテ

ブミン、ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル、塩酸ニカ モカプリル、塩酸キナプリル、トランドラブリル、ベリンドプリルエル **プリラ、リシノアリア、塩酸ペナゼアリア、塩酸イミダアリア、塩酸テ 剤、マレイン酸エナラブリル、アラセブリル、塩酸デラブリル、シラサ** 39. 降圧媒がフロセミド徐放剤、カプトプリル、カプトプリル徐敖

ಠ シルニジエン、アウニジエン、塩酸プロプラノロール、塩酸プロプラノ **ガム徐放剤、コンラジアン、コトワンジアン、塩酸トコジアン、塩酸ス** フェジビン徐放剤、塩酸ペニジビン、塩酸ジルチアゼム、塩酸ジルチア **ラジアン、塩酸コカラジアン徐放剤、コルバジアン、コフェジアン、コ** アコジアン、指徴エポコジアン、ベシア数アムロジアン、フェロジアン、

15 **硫酸スンノトロール、ナドロール、塩酸チリンロール、カルスジロール、** 酒石酸メトプロロール、酒石酸メトプロロール徐放剤、ニプラジロール ル、塩酸カルテオロール、塩酸カルテオロール徐放剤、塩酸ブニトロロ ロール徐放剤、ピンドロール、ピンドロール徐放剤、塩酸インデノロー ール、塩酸ブニトロロール徐放剤、アテノロール、塩酸アセプトロール、

20 シン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プナゾシン、塩酸プナゾシン徐放剤、 ファル酸氏ソプロロール、塩酸ベタキソロール、塩酸セリプロロール、 ウラビジル及びメシル酸フェントラミンからなる群より選ばれる請求頂 **酸アロチノロール、塩酸アモスラロール、塩酸プラゾシン、塩酸テラソ** トロン酸ポパンドロール、塩酸スパントロール、塩酸ラスタロール、塩

得る塩又はそれらのプロドラッグである糖求項38又は39記歳の医薬 のいずれかに記似のピラゾロビリジン誘導体若しへはその医薬上許容し スフィンゴシンー 1ーリン酸受容体拮抗剤が開求項 1乃至 2 0 25

38記載の医媒組成物。

PDEIII個告媒からなる群より選ばれる強心媒とスフィンゴシン-医粟組成物。 1 ーリン酸受容体拮抗剤とを組み合わせてなる線維症の治療又は予防用 ジギタリス製剤、キサンチン系製剤、カテコールアミン系及び

5 ゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤とを組み合わせてなる線維症の治療又 は予防用医薬組成物。 ン、ドカルバミン、アムリノン、塩酸オルプリノン、ミルリノン、デノ ン、ジブロフィリン、プロキシフィリン、塩酸ドバミン、塩酸ドプタミ ラナトシドC、プロスシラリジン、アミノフィリン、コリンテオフィリ バミン及びクラテグスエキスからなる群より選ばれる強心薬とスフィン ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、デスラノシド、

得る塩又はそれらのプロドラッグである蔚求項4.1 又は42記帳の医薬 のいずれかに記戯のビラゾロビリジン誘導体若しくはその医薬上許容し スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤が脚求項1乃至20

5

| | Telephone No | | 1 |
|---|---|--|----------------|
| | Authorized officer | Name and mailing address of the ISAV Japanese Patent Office | Name |
| el search report (01.04.03) | Date of mailing of the international search report 01 April, 2003 (01.04.0) | | Date |
| eer such documents, such, s person skilled in the art patent family | combined with one or more other such documents, such a combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | or other s but fater | 4 0 |
| one the document is the document is | sicp when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is | ment which may throw doubts on priority claim(s) or which is to establish the publication date of another citation or other fall remans (as specified) | r, |
| elemetional filing date or in the application but cited to naderlying the invention as chimed invention cannol be idented to involve an inventive citered to involve an inventive | The document published after the identational filing date or priority data and not in conflict with the application but citized to understand the principle or theory underlying the invention annot be "A" document of particular retwance; the claimed invention cannot be considered to burden as invention. | Special entegories of cited documents: document edining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance earlier document but published on or after the international filing date. | ų >; ° |
| | See patent family annex. | Further documents are listed in the continuation of Box C. | |
| | | | |
| 35-39,41,42 1-34,40,43 | tical Co., Ltd.), | WO 01/03739 Al (Ono Pharmaceutical 18 January, 2001 (18.01.01), 6 EP 1195165 Al | ۶× |
| 1,2,21 3-20,22-43 | DOHME LTD.), | WO 01/44244 A1 (MERCK SHARP & 21 June, 2001 (21.06.01), & AU 1719901 A | >× |
| Relevant to claim No. | ropriate, of the relevant passages | ory Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Category |
| | | DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | Ü |
| earch terms used) | of data base and, where practicable, so | Electronic data base consulted during the international search (gains of data base and, where practicable, search torms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI | Elect |
| d in the fields searched | exient that such documents are include | Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | D _C |
| | y classification symbols) / 4 4 4 | B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification syntem followed by classification symbols) Int.Cl C07D471/04, A61K31/437, 31/444 | Min] |
| | lonal classification and IPC | According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | Acco |
| 11/00, | 31/444, A61P1/16, 9/10, | CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl' C07D471/04, A61K31/437, 31/ 43/00 | > |
| Itional application No. PCT/JP02/13059 | laterna | INTERNATIONAL SEARCH REPORT | |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

| | | | | | | | | |
|-------------------|--|--|--|--|-----|--|--|--|
| Remark on Protest | 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: | As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: | As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. | Darii Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Instance) This international Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: The inventions as set forth in claims 1 to 34, 37, 40 and 43 relate to pyrazolopyridine derivatives represented by the general formula (1) given in claim 1 and medicinal use thereof. In contrast thereto, the inventions as set forth in claims 35, 36, 38, 39, 41 and 42 relate to medicinal compositions as set forth in claims 35, 36, 38, 39 yet and 42 relate to medicinal compositions which do not always contain the pyrazolopyridine derivatives as described above. Thus, the former group of the inventions and the latter group of the inventions are not considered as having a special technical feature in common. Such being the case, this application has 2 groups of inventions and thus lacks unity. | 1 - | Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: | Box 1 Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet) This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: | INTERNATIONAL SEARCH REPORT International application No. PCT/JP02/13059 |

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13059

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet(1)

number of compounds in the scope thereof. However, only part of the claimed compounds are supported by the description in the meaning as defined in PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning as defined in PCT Article 5. (1) The general formula (1) given in claim 1 involves a very large

In this international search, the search was made limitedly on the case where the group represented by -X--- in the general formula (1) is attached to the 6-position (i.e., the position represented by j in the general formula (1)) of the pyrazolo[3,4-b]pyridine ring.

(2) Concerning the "sphingosine-1-phosphate receptor antagonist" as set forth in claims 35 and 41, only part of the compounds falling within this category are disclosed in the description of the present case. Thus, it cannot be considered that these compounds are fully supported or disclosed in the description.

Also, the scope of the compounds involved in the "sphingosine-1-phosphate receptor antagonist" is not clear. Thus, these claims are not considered as being described clearly.

The same applies to claims 36 to 39 depending on claim 35 and claim 42 depending on claim 41.

In this international search, from this point of view, the search on claims 35 to 39, 41 and 42 was made limitedly on the case where the "sphingosine-1-receptor antagonist" is the pyrasolopyridine derivative as set forth in claim 1 and the case where the component in the composition is clearly indicated as the "sphingosine-1-phosphate receptor

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (July 1998)

| 国際四金税期の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) | 国際開査を売了した日 14.03.03 | * 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願目前の出願または特許であるが、国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日前の出版をおれたもの 「L」優先権主張に長藤を抱起する文献又は他の文献の発行 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 文献(理由を付す) 「O」口頭による明示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出頭 | □ C欄の焼きにも文献が列挙されている。 | X WO 01/03739 A1 (小野粟品工業株式会社) A & EP 1195165 A1 | X WO 01/44244 A1 (MERCX SHARP & DOI A & AU 1719901 A | 5月用文献の カテゴリー* 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは | C. 関連すると認められる文献 | 国際関本で使用したロ子ゲータベース(ゲータベースの名件 CAPLUS・(STN), REGISTRY (STN), V | 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの | B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl' C07D471/04, A61K31/4 | A. 発明の属する分野の分類 (国際特計分類 (IPC)) Int. Cl' C07D471/04, A61K31/4 11/00, 43/00 | 国時間查報告 |
|---|---------------------|--|-----------------------|--|---|--|-----------------|--|----------------------------|--|--|------------------------|
| 特許庁等変官 (権限のある職員) (頂角) 4P 7918 初田 尚別 (頂角) 4P 7918 | 国際開班報告の発送日 01.04.03 | の日の後に公装された文献 「丁」国際出層日又は短先日後に公装された文献でわって 「田原と寿婦するものではなく、契例の原理又は短輪 との理解のために引用するもの 「X」やに関連のある文献であって、当該文献のみで契明 の新規性又は遺歩性がないと考えられるもの 「Y」等に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 上の文献との、当業者にとって自ずである組合せに よって遺歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献 | □ パテントファミリーに関する別紙を参照。 | 会社)2001. 01. 18. 35-39, 41, 42 1-34, 40, 43 | (MERCX SHARP & DOUME LIMITED) 2001.06.21 1, 2, 21 3-20, 22-43 | では、その関連する協所の数字 関連する 関連する | | (データベースの名称、脚並に使用した用語) STRY (STN) , WP I | | 37, 31/444 | 437, 31/444, A61P1/16, 9/10. | 国際出願番号 ·PCT/JP02/13059 |

模式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

国際調査報告

国際出版都号 PCT/JP02/13059

(1) 請求の範囲1に記載された一般式 (1) は、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT6条の意味において明細番に返付けられ、また、PCT5条の意味にお

いて開示されているものは、クレームされた化合物のごへ一部に過ぎない。なお、この国際調査においては、一般式(1)において、一X・・・で示される甚が、ピラゾロ [3,4-b] ピリジン様の6位(一般式(1)中のjで示される位置)に結合した場合に限定して調査を行った。

(2) 闘求の範囲35、41に記録された「スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤」については、本顔の明細費には、これに包含される化合物としてごく一部の化合物が開示されるのみであるから、明細費において十分に契付けられ、又は開示されているとはいえない。また、「スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤」に包含される化合物の範囲が明確ともいえないから、これらの闘求の範囲は明確に記載されているとはいえない。 前来の範囲35岁引用する請求の範囲36一39、及び、請求の範囲41を引用する請求

の範囲42についても同様である。 なお、この国際調査においては、以上の点に鑑みて、請求の範囲35-39,41,42については、「スフィンゴシン-1-リン酸受容体拮抗剤」が請求の範囲1に記載のピラソロピリジン誘導体である場合、及び、組成物中の成分が「スフィンゴシン-1-リン酸受容体拮抗剤」であることを明示している場合について調査を行った。

模式PCT/ISA/210 (特別ページ) (1998年7月)

技式PCT/ISA/210 (第1ページの数数 (1)) (1998年7月)